

AOTA

GASTROENTEROLÓGICA LATINOAMERICANA

Vol 52 N°2 año 2022

ISSN: 2469-1119

SECCIÓN EVIDENCIAS

115 Análisis multivariado

Diego Pérez de Arenaza

EDITORIALES

125 Recomendaciones para el diagnóstico y el tratamiento de tumores neuroendocrinos de origen gastroenteropancreáticos

Juan M O'Connor, Enrique Roca

128 Diagnosticando la enfermedad por reflujo gastroesofágico en 2022: los cómo y los por qué

Daniel Cisternas

REVISIONES

135 Actualización en la fisiopatología de la enfermedad por reflujo gastroesofágico

Julieta Argüero, Daniel Sifrim

153 Abordaje terapéutico de la enfermedad por reflujo gastroesofágico

Mariela Dulbecco, Mauricio Guzmán

166 Tratamiento endoscópico antirreflujo para la enfermedad por reflujo gastroesofágico: perspectiva actual

Juan Ignacio Olmos, Carlos Robles-Medrand

IMAGEN DEL NÚMERO

174 Causa infrecuente de abdomen agudo biliar

Daniela Jaramillo Arias, Leidy Diana Rodríguez, Alejandra Salamina, Maringela Paba Molina, Nicolás Roccatagliata, Nebil Larrañaga

MANUSCRITOS ORIGINALES

175 Consenso latinoamericano de diagnóstico de la enfermedad por reflujo gastroesofágico

Jorge A Olmos, John E Pandolfino, María M Piskorz, Natalia Zamora, Miguel A Valdovinos Díaz, José M Remes Troche, Mauricio Guzmán, Albis Hani, Luis R Valdovinos García, Hannah Pitanga Lukashok, Gerson Domingues, Eduardo Vesco, Mariel Mejía Rivas, Luis F Pineda Ovalle, Daniel Cisternas, Marcelo Vela

241 Erradicación de primera línea de *Helicobacter pylori* con terapia dual de altas dosis versus terapia cuádruple con bismuto por 14 días: estudio multicéntrico, prospectivo y aleatorizado

Rodrigo Castaño Llano, Amy Piñeres, Jeronimo Toro Calle, Sandra Molina Meneses, William Valencia Gomez, Juan Esteban Puerta Botero

251 Crecimiento de niños con síndrome de intestino corto neonatal: relación con la edad gestacional

Adriana Fernández, Rosana Vagni, Verónica Garrido, Gisela Merlo, Natalia Delgado Anallía Cabrera, Romina Vega, Alejandro Viqueiras, Ana Cabral, Humberto FainCorina Dlugoszewski, Horacio F González

258 Esófago hipercontráctil: prevalencia, características clínicas y manométricas en una población latinoamericana

Harumi Hashimoto, Tatiana Uehara, Juan Montero, Liria Martínez, Esteban González Ballera, Adriana Tevez

264 Páncreas heterotópico en intestino delgado: serie de casos con correlación anatomopatológica

Daniela Barahona, Giancarlo Schiappacasse, María Ignacia Fauré, Pablo González Valenzuela, Elisa Benoit, Alejandra Gallardo, Cristian Cavalla

CASOS CLÍNICOS

270 Reconocimiento y abordaje del paciente con síndrome de rumiación

Mercedes Manresa

277 Litotricia con láser por colangioscopia directa peroral en litiasis biliar complicada. Reporte de casos

Victor Hugo Abecia, Fernando Ignacio Giménez, Manuel Mahler, Dante Manazzoni Juan Pizzala, Augusto Villaverde, Mariano Marcolongo

281 Drenaje nasovesicular: alternativa endoscópica para la colecistitis aguda grave

Daniela Caamaño, Carolina Dutto, José Adi

SOLUCIÓN DE CASO

288 Causa infrecuente de abdomen agudo biliar

Daniela Jaramillo Arias, Leidy Diana Rodríguez, Alejandra Salamina, Maringela Paba Molina, Nicolás Roccatagliata, Nebil Larrañaga

**COMITÉ EDITORIAL****EDITOR EN JEFE****Jorge A. Olmos** 

Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires. Programa de Efectividad Clínica. Universidad de Buenos Aires, CABA

EDITORES ASOCIADOS**Julieta Argüero** Hospital Italiano de Buenos Aires.
Maestría en Investigación Clínica.
Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA**María Marta Piskorz** 

Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires. Programa de Efectividad Clínica. Universidad de Buenos Aires, CABA

**Juan Pablo Stefanolo** Hospital de Gastroenterología
Dr. Carlos Bonorino Udaondo.
Programa de Efectividad Clínica.
Universidad de Buenos Aires, CABA**Rodolfo Pizarro** Hospital Italiano de Buenos Aires.
Master en Efectividad Clínica, CABA

Los integrantes del Comité Editorial acreditan formación en Edición y Corrección de Publicaciones Científicas. Universidad de Valencia, España
Para la evaluación y preparación de los manuscritos, se siguen los requerimientos del [COPE](#) y el [ICMJE](#).

SECRETARIA

Tamara Alvarez Worobey

PRODUCCIÓN Y EDICIÓN

Raúl Groizard

DISEÑO Y ARMADO DIGITAL

Carlos Daniel Casuscelli

CORRECTORES

María Nochteff Avendaño / Esperanza Janeiro

PUBLICIDAD

Establecer contacto con: Secretaría Revista Acta: actasage@gmail.com
o Sociedad Argentina de Gastroenterología: sagesecretaria@gmail.com
Tel.: 4816-9396/9391

SEGUINOS EN NUESTRAS REDES SOCIALES[/actagastro](#)[/ACTA_Gastro](#)[/actagastro](#)



COMISIÓN DIRECTIVA SAGE - PERÍODO 2022

PRESIDENTE

Alfredo E. Currás

VICEPRESIDENTE

Oscar Laudanno

SECRETARIA

Josefina Etchevers

PROSECRETARIA

Josefina Sobrero

TESORERO

Martín Toro

PROTESORERO

Alejandro Nieponice

VOCALES TITULARES

Gustavo Fabián Benito
Juan Manuel Marini
María Lucía Petruzzi

VOCALES SUPLENTE

Betiana Pucci
Florencia Dulcich
Astrid Rausch

CONSULTOR EXPRESIDENTE

Fabio Nachman

CONSULTOR EXPRESIDENTE

Fabio Nachman
Edgardo Smecuol
Jorge Olmos
Ubaldo Gualdrini
Sonia Niveloni



COMISIÓN DIRECTIVA SGU - PERÍODO 2022-2024

PRESIDENTE

Virginia López

1º VICEPRESIDENTE

Ximena Rodríguez

2º VICEPRESIDENTE

Alberto Sanguinetti

SECRETARIA

Yéssica Pontet

TESORERO

Sergio Vázquez

SECRETARIA DE ACTAS

Inés Trucco

ENCARGADO DE ASUNTOS INTERNACIONALES

Carolina Olano

ENCARGADO DE PROGRAMACIÓN NACIONAL

Susana Kohen

VOCALES

Ana Brito
Marie Howe

Suplentes preferenciales
Adriana Raggio
Viviana Nachmann
Laura Reyes

COMISIÓN FISCAL

Miembros titulares

Daniel Taullard
José Pedro Ibarгойen
Andrea Maucione

Suplentes

Beatriz Iade
María Cristina Dacolli
Elena Trucco

REVISORES NACIONALES

Ana Adet	Andrea González	Margarita Ramonet
Valentina Araya	Ramiro González Sueyro	Alejandro Rey
Fernando Barreyro	Verónica Gorodner	Ana Rocca
Sandra Basso	Ubaldo Gualdrini	Andrés Ruf
Maricel Bellicoso	Silvia Gutiérrez	Judith Cohen Sabban
Axel Beskow	Mauricio Guzmán	José María Sanguinetti
Claudia Bestani	Hui Jer Hwang	Fran Schlottmann
Román Bigliardi	Nadia Kujta	Alberto Seehaus
Jorge Bosch	Matías Lafage	Edgardo Smecuol
Maximiliano Bun	Oscar Laudanno	Luis Soifer
Fernando Cairo	Mariano Loureiro	Silvia Susana Soler
Federico Cassella	Carlos Miguel Lumi	Eduardo Sosa
Juan Pablo Campana	Manuel Mahler	Juan Spina
María C. Cañero Velasco	Mercedes Manresa	Hugo Tanno
Marcela Carballido	Eduardo Mauriño	María del Carmen Toca
Cecilia Carraro	Ezequiel Matías Mauro	Lucio Uranga
Mariano Cartier	Dolores Matoso	Carlos Vaccaro
Cecilio Cerisoli	Lucas McCormack	María Inés Vaccaro
Karina Collia	Guillermo Mendez	Amanda Varela
Luis Colombato	Daniela Milito	Mariano Villarroel
Mónica Contreras	Alejandro Moreira	Mariano Volpacchio
Florencia Costa	María Laura Moreno	Marta Wagener
Andrea Curia	Fabio Nachman	Daniel Wainstein
Cecilia Curvale	Adrián Narvaez	Andrés Wonaga
Jorge Daruich	Alejandro Nieponice	Florencia Yamasato
Juan Andrés De Paula	Juan Manuel O'Connor	David Zagalsky
Judith Doweck	Juan Ignacio Olmos	Natalia Zamora
Lucila Facio	Agostina Pascual Russo	Hugo Zandalazini
José L. Fernández	Analia Verónica Pasqua	Cecilia Zubiri
Estanislao Gómez	Florencia Pollarsky	

REVISORES INTERNACIONALES

Herbert Burgos	Carolina Olano	Roque Saenz
Henry Cohen	Julio Carlos Pereira Lima	Asadur Jorge Tchekmedyan
Nicolás González	Mario Reis Alvares da Silva	Marcelo Vela
Angel Lanas	José M. Remes-Troche	Elena Verdú
Xavier Llor	Arnoldo Riquelme	
Natalie Nabon	Carlos Robles Medrana	

Acta Gastroenterológica Latinoamericana es el órgano oficial de la Sociedad Argentina de Gastroenterología (SAGE) y la Sociedad de Gastroenterología del Uruguay (SGU). Propiedad intelectual N° 231736

Las opiniones y afirmaciones expresadas en artículos, editoriales u otras secciones de *Acta Gastroenterológica Latinoamericana* corresponden a los respectivos autores.



SECCIÓN EVIDENCIAS	Análisis multivariado <i>Diego Pérez de Arenaza</i>	115
EDITORIALES	Recomendaciones para el diagnóstico y el tratamiento de tumores neuroendocrinos de origen gastroenteropancreáticos <i>Juan M O'Connor, Enrique Roca</i>	125
	Diagnosticando la enfermedad por reflujo gastroesofágico en 2022: los cómo y los por qué <i>Daniel Cisternas</i>	128
REVISIONES	Actualización en la fisiopatología de la enfermedad por reflujo gastroesofágico <i>Julieta Argüero, Daniel Sifrim</i>	135
	Abordaje terapéutico de la enfermedad por reflujo gastroesofágico <i>Mariela Dulbecco, Mauricio Guzmán</i>	153
	Tratamiento endoscópico antirreflujo para la enfermedad por reflujo gastroesofágico: perspectiva actual <i>Juan Ignacio Olmos, Carlos Robles-Medranda</i>	166
IMAGEN DEL NÚMERO	Causa infrecuente de abdomen agudo biliar <i>Daniela Jaramillo Arias, Leidy Diana Rodríguez, Alejandra Salamida, Maringela Paba Molina, Nicolás Roccatagliata, Nebil Larrañaga</i>	174
MANUSCRITOS ORIGINALES	Consenso latinoamericano de diagnóstico de la enfermedad por reflujo gastroesofágico <i>Jorge A Olmos, John E Pandolfino, María M Piskorz, Natalia Zamora, Miguel A Valdovinos Díaz, José M Remes Troche, Mauricio Guzmán, Albis Hani, Luis R Valdovinos García, Hannah Pitanga Lukashok, Gerson Domingues, Eduardo Vesco, Mariel Mejía Rivas, Luis F Pineda Ovalle, Daniel Cisternas, Marcelo Vela</i>	175
	Erradicación de primera línea de <i>Helicobacter pylori</i> con terapia dual de altas dosis versus terapia cuádruple con bismuto por 14 días: estudio multicéntrico, prospectivo y aleatorizado <i>Rodrigo Castaño Llano, Amy Piñeres, Jeronimo Toro Calle, Sandra Molina Meneses, William Valencia Gomez, Juan Esteban Puerta Botero</i>	241
	Crecimiento de niños con síndrome de intestino corto neonatal: relación con la edad gestacional <i>Adriana Fernández, Rosana Vagni, Verónica Garrido, Gisela Merlo, Natalia Delgado, Analía Cabrera, Romina Vega, Alejandro Viqueiras, Ana Cabral, Humberto Fain, Corina Dlugoszewski, Horacio F González</i>	251



MANUSCRITOS ORIGINALES	Esófago hipercontráctil: prevalencia, características clínicas y manométricas en una población latinoamericana	258
	<i>Harumi Hashimoto, Tatiana Uehara, Juan Montero, Liria Martínez, Esteban González Ballerga, Adriana Tevez</i>	
	Páncreas heterotópico en intestino delgado: serie de casos con correlación anatomopatológica	264
	<i>Daniela Barahona, Giancarlo Schiappacasse, María Ignacia Fauré, Pablo González Valenzuela, Elisa Benoit, Alejandra Gallardo, Cristian Cavalla</i>	
CASOS CLÍNICOS	Reconocimiento y abordaje del paciente con síndrome de rumiación	270
	<i>Mercedes Manresa</i>	
	Litotricia con láser por colangioscopia directa peroral en litiasis biliar complicada. Reporte de casos	277
	<i>Víctor Hugo Abecia, Fernando Ignacio Giménez, Manuel Mabler, Dante Manzoni Juan Pizzala, Augusto Villaverde, Mariano Marcolongo</i>	
	Drenaje nasovesicular: alternativa endoscópica para la colecistitis aguda grave	281
	<i>Daniela Caamaño, Carolina Dutto, José Adi</i>	
SOLUCIÓN DEL CASO	Causa infrecuente de abdomen agudo biliar	288
	<i>Daniela Jaramillo Arias, Leidy Diana Rodríguez, Alejandra Salamida, Maringela Paba Molina, Nicolás Roccatagliata, Nebil Larrañaga</i>	

ACTA

GASTROENTEROLÓGICA LATINOAMERICANA



EVIDENCE SECTION	Multivariate Analysis <i>Diego Pérez de Arenaza</i>	115
<hr/>		
EDITORIALS	Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Neuroendocrine Tumors of Gastroenteropancreatic Origin <i>Juan M O'Connor, Enrique Roca</i>	125
<hr/>		
	The Hows and the Whys of Diagnosing Gastroesophageal Reflux Disease in 2022 <i>Daniel Cisternas</i>	128
<hr/>		
REVIEWS	Update on the Physiopathology of Gastroesophageal Reflux Disease <i>Julieta Argüero, Daniel Sifrim</i>	135
<hr/>		
	Therapeutic Approach to Gastroesophageal Reflux Disease <i>Mariela Dulbecco, Mauricio Guzmán</i>	153
<hr/>		
	Endoscopic Anti-Reflux Therapy for Gastroesophageal Reflux Disease: A Present-Day Perspective <i>Juan Ignacio Olmos, Carlos Robles-Medrandá</i>	166
<hr/>		
IMAGE OF THE NUMBER	Rare Cause of Biliary Acute Abdomen <i>Daniela Jaramillo Arias, Leidy Diana Rodríguez, Alejandra Salamida, Maringela Paba Molina, Nicolás Roccatagliata, Nebil Larrañaga</i>	174
<hr/>		
ORIGINAL ARTICLES	Latin American Consensus on the Diagnosis of Gastroesophageal Reflux Disease <i>Jorge A Olmos, John E Pandolfino, María M Piskorz, Natalia Zamora, Miguel A Valdovinos Díaz, José M Remes Troche, Mauricio Guzmán, Albis Hani, Luis R Valdovinos García, Hannah Pitanga Lukashok, Gerson Domingues, Eduardo Vesco, Mariel Mejía Rivas, Luis F Pineda Ovalle, Daniel Cisternas, Marcelo Vela</i>	175
<hr/>		
	First-Line Eradication of <i>Helicobacter pylori</i> with High-Dose Dual Therapy Versus Quadruple Therapy with Bismuth for 14 Days: A Multicenter, Prospective and Randomized Study <i>Rodrigo Castaño Llano, Amy Piñeres, Jeronimo Toro Calle, Sandra Molina Meneses, William Valencia Gomez, Juan Esteban Puerta Botero</i>	241
<hr/>		
	Growth of Children with Neonatal Short Bowel Syndrome: Its Relationship to Gestational Age <i>Adriana Fernández, Rosana Vagni, Verónica Garrido, Gisela Merlo, Natalia DelgadoAnalia Cabrera, Romina Vega, Alejandro Viqueiras, Ana Cabral, Humberto FainCorina Dlugoszewski, Horacio F González</i>	251
<hr/>		

ACTA

GASTROENTEROLÓGICA LATINOAMERICANA



ORIGINAL ARTICLES	Hypercontractile Esophagus: Prevalence, Clinical and Manometric Characteristics in a Latin American Population <i>Harumi Hashimoto, Tatiana Uehara, Juan Montero, Liria Martinez, Esteban González Ballerga, Adriana Tevez</i>	258
	Heterotopic Pancreas in Small Intestine: A Case Series with Anatomopathological Correlation <i>Daniela Barahona, Giancarlo Schiappacasse, María Ignacia Fauré, Pablo González Valenzuela, Elisa Benoit, Alejandra Gallardo, Cristian Cavalla</i>	264
CASE REPORTS	Recognition and Management of the Patient with Rumination Syndrome <i>Mercedes Manresa</i>	270
	Laser Lithotripsy by Direct Peroral Cholangioscopy in Complicated Biliary Lithiasis: A Case Series <i>Victor Hugo Abecia, Fernando Ignacio Giménez, Manuel Mahler, Dante Manazzoni Juan Pizzala, Augusto Villaverde, Mariano Marcolongo</i>	277
	Nasogallbladder Drainage: Endoscopic Alternative for Severe Acute Cholecystitis <i>Daniela Caamaño, Carolina Dutto, José Adi</i>	281
SOLUTION OF THE CASE	Rare Cause of Biliary Acute Abdomen <i>Daniela Jaramillo Arias, Leidy Diana Rodríguez, Alejandra Salamida, Maringela Paba Molina, Nicolás Roccatagliata, Nebil Larrañaga</i>	288

Análisis multivariado

Diego Pérez de Arenaza 

Jefe de Sección de Imágenes Cardiovasculares del Servicio Cardiología, Hospital Italiano de Buenos Aires.
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2022;52(2):115-119

Recivido: 03/05/2022 / Aceptado: 05/06/2022 / Publicado online: 27/06/2022 / <https://doi.org/10.52787/agl.v52i2.206>

Muchos eventos –médicos, políticos y sociales– poseen múltiples causas, muchas de las cuales se relacionan unas con otras.

El análisis multivariado es una herramienta estadística para determinar la contribución relativa de diferentes causas a un determinado evento o resultado. Los investigadores clínicos necesitan este tipo de análisis, dado que las enfermedades presentan múltiples causas y el pronóstico se determina, usualmente, por un gran número de factores.

Esta herramienta va a ser aplicada en dos escenarios clínicos mediante dos ejemplos.

Ejemplo 1

En la enfermedad coronaria concurren varios factores, como el tabaquismo, la hipertensión arterial, la dislipemia, la diabetes y el antecedente coronario, que se asocian al infarto agudo de miocardio.

Hay que notar que estos factores *no causan* el infarto de miocardio, sino que *se asocian* a él.

La causalidad se basa en la plausibilidad biológica y en diseños rigurosos de estudio, como los estudios aleatorizados, que eliminan las fuentes potenciales de sesgo.

Sin embargo, la identificación de factores de riesgo asociados con el evento, a través de estudios observacionales, es particularmente importante, ya que no se puede aleatorizar a personas con diferentes condiciones que causan el infarto de miocardio.

A su vez, estas condiciones se asocian conjuntamente, ya que un paciente fumador puede ser hipertenso y presentar antecedentes coronarios.

En nuestra base de infarto agudo de miocardio (IAM), el objetivo es evaluar si la insuficiencia cardíaca (ICC) se asocia en forma independiente a la muerte en esta población de pacientes.

Lo que deseamos saber es si la ICC durante la internación contribuye en forma independiente a la mortalidad en el infarto agudo de miocardio.

La Tabla 1 compara las características de los pacientes que fallecieron vs. los que sobrevivieron en el post-IAM.

Podemos ver que hay muchas diferencias entre los grupos: los pacientes que fallecen son más añosos, presentan mayor porcentaje de ICC, episodios de taquicardia ventricular, bloqueo A-V y fibrilación ventricular.

Si observamos la Tabla 1, nos indica que los pacientes que padecen ICC post-IAM presentan una mayor mortalidad con respecto a los que no la presentan (51% vs. 28%).

Sin embargo, no nos responde la pregunta inicial acerca de la contribución independiente de la ICC, ya que solo se analiza la relación de la variable con el evento (análisis univariado) y no con los demás factores del estudio.

Correspondencia: Diego Pérez de Arenaza
Correo electrónico: diego.perezdearenaza@hospitalitaliano.org.ar

Por lo tanto, necesitamos el análisis multivariado para responder la pregunta en cuestión.

En la Tabla 2 se expresan los resultados del análisis multivariado en el que se *ajusta* el peso de esa variable con respecto a los demás factores.

Lo que puede analizarse de este cuadro es que los pacientes con ICC post-IAM presentan un riesgo elevado de muerte (1,7/1 en relación con los que no padecieron ICC) y esto es independiente de las demás variables, lo que significa que tiene peso propio.

Podría haberse realizado un análisis estratificado por múltiples variables.

Este tipo de análisis permite valorar el efecto de un factor de riesgo sobre el evento mientras la otra variable permanece constante.

Tabla 1. Características basales de los pacientes que sobrevivieron y de los que fallecieron en el IAM

Variable	Vivos (n=2705)	Muertos (n=445)
Edad ± (DS)	66 (13)	75 (11)
Sexo Mac (%)	64%	52%
Angina inestable previa (%)	13%	5%
Angina estable previa (%)	11,4%	3%
Insuficiencia cardíaca (%)	28%	51,5%
Diabetes	24%	21%
EPOC (%)	2,8%	3,1%
Hipertensión (%)	39%	22,4%
Taquicardia (%)	7,1%	13%
Bloque A-V (%)	8%	12,7%
Fibrilación ventricular (%)	2,4%	10,8%
Revascularización (%)	37,6%	11%

Tabla 2. Análisis multivariado

Muerte	Odds ratio	p	[95% Conf. interval.]	
Inestable	0,6	0,049	0,3	0,9
Estable	0,5	0,060	0,2	1,0
ICC	1,7	0,000	1,3	2,1
Diabetes	0,8	0,180	0,6	1,1
EPOC	0,9	0,772	0,4	1,7
HTA	0,5	0,000	0,3	0,6
TV	1,7	0,003	1,2	2,5
AVblock	1,5	0,021	1,0	2,1
FibV	6,4	0,000	4,0	10,3
Cath	0,3	0,000	0,2	0,5
Revasc.	0,6	0,049	0,4	0,9
Sexo	0,8	0,142	0,6	1,0
Edad	2,1	0,000	1,6	2,8

AVBlock= bloqueo AV, **Cath**= cateterismo coronario, **EPOC**= enfermedad obstructiva crónica, **FibV**= fibrilación ventricular, **HTA**= hipertensión, **TV**= taquicardia ventricular, **ICC**= insuficiencia cardíaca, **Revasc.**= revascularización coronaria.

Consideremos la relación de la edad con la ICC en el impacto de la mortalidad post-IAM como se muestra en la Tabla 3.

Tabla 3. Análisis bivariado: edad e ICC en relación al evento

Edad	OR	95% Intervalo de confianza	M-H Weight
<= 75 años	2,7	1,9 3,7	19,4
> 75 año	1,6	1,2 2,2	35,6
Crude	2,6	2,1 3,2	
M-H combined	2,0	1,6 2,5	

La presencia de ICC post-IAM incrementa el riesgo de muerte independientemente de la edad, ya que en el estrato de menor o igual 75 años, el riesgo es de 2,7 /1, y en los mayores de 75 años el riesgo es de 1,66 /1. A pesar de la edad, el riesgo persiste elevado.

Este tipo de análisis estratificado tiene sus limitaciones: debiéramos estratificar por cada una de las variables presentes en el estudio; con cada estratificación que agregamos, incrementamos el número de subgrupos para evaluar individualmente la relación de ICC y muerte en el IAM.

Así, en algunos subgrupos, habrá un número de pacientes insuficiente, aun comenzando con tamaños muestrales grandes.

Por lo tanto, solo evaluamos la ICC y la ajustamos a la edad, donde el riesgo de ICC es independiente de la edad, pero no la ajustamos a las demás variables que son importantes en la evolución del IAM.

El análisis multivariado resuelve esta limitación, ya que permite evaluar simultáneamente el impacto de múltiples variables en el resultado.

A continuación, enunciaremos los usos más comunes del análisis multivariado:

1. Identificar factores pronósticos, ajustando por potenciales confundidores: si bien los análisis multivariados son herramientas para el ajuste por potenciales confundidores, no hay que asumir que, si se realiza este modelo, se elimina por completo el sesgo de ese confundidor. Ningún ajuste es perfecto, dado que estos modelos presentan errores y, a su vez, pueden omitirse variables importantes, incorrectamente especificadas o interacciones entre las variables que no tomamos en cuenta.

2. Ajustar por las diferencias en las características basales: cuando la aleatorización es imposible, el uso del análisis multivariado aproxima estadísticamente una comparación de grupos “similares”.

3. Determinar modelos pronósticos: los modelos pronósticos proveen una válida estimación del riesgo solo en pacientes con características similares a la población estudiada.

4. Determinar modelos diagnósticos: los modelos multivariados pueden identificar la mejor combinación de información diagnóstica para una persona con una enfermedad en particular.

Ejemplo 2

En el siguiente ejemplo se analiza si el reflujo gastroesofágico (RGE) es un factor de riesgo para el adenocarcinoma de esófago sobre la base del siguiente artículo científico: N Engl J Med. 1999;340(11):825-31.

Diseño

Caso control, apareados por edad y sexo en estratos por diez años. Es un diseño cuya dirección va del caso (cáncer) al predictor (RGE), ya que los autores recolectaron a pacientes con cáncer e identificaron cuántos padecieron síntomas típicos de RGE durante los cinco años previos.

Metodología

- Identificación minuciosa y uniforme de los casos representados por pacientes con cáncer esofágico (adenocarcinoma de esófago, adenocarcinoma del cardias y carcinoma escamoso de esófago).

- **Controles poblacionales:** apareados por edad y sexo, seleccionados en forma aleatoria de un registro representativo de la población de Suecia. Además, se tomaron como controles pacientes con carcinoma epidermoide de esófago.

- **Casos:** fueron seleccionados en centros de cirugía y de un registro nacional de cáncer de Suecia, para tratar de reclutar la mayor parte de los pacientes con tumores de esófago (adenocarcinoma).

Análisis

Univariado y multivariado por regresión logística (expresado a través del “odds ratio”, que nos indica la relación de riesgo).

Se ajustó en el análisis por once potenciales confundidores (que los autores estimaron relevantes para identificar la independencia de la variable en estudio [RGE] con relación al resultado [cáncer de esófago]).

Resultados

La Tabla 1 expresa las características de la población global en estudio (edad, sexo, consumo de tabaco, de alcohol, nivel de educación) que, según los autores, adquieren relevancia en relación con esta patología.

La Tabla 4 expresa el riesgo de los síntomas de RGE en una semana o por la noche en una semana (esta tabla indica el predictor que estamos evaluando en relación con el evento).

El análisis es *univariado*, ya que es una sola variable (reflujo) en relación con el evento (cáncer).

Una primera mirada a la Tabla 2 la focalizamos en los controles (entre un 84-92% no padecen síntomas de reflujo), que nos muestra una elección adecuada de estos.

En una segunda interpretación en la que en los diferentes subgrupos de cáncer se expresa una relación entre no padecer síntomas (Odds ratio = 1 [grupo comparativo]) y presentar estos síntomas (cuántas veces se eleva el riesgo de cáncer al presentarlos vs. no padecerlos).

Ejemplo Tabla 4 (véase en el texto)

	Controles (n= 820)	Adenocarcinoma de esófago (n= 189)	
Síntomas de reflujo			
No, n (%)	685 (84)	76 (40)	761
Sí, n (%)	135 (16)	113 (60)	248
	820	189	1009

Odds ratio (OR):

$$\frac{\text{Controles sin síntomas} \times \text{Casos con síntomas}}{\text{Controles con síntomas} \times \text{Casos sin síntomas}} = \frac{685 \times 113}{135 \times 76} = 7,7$$

Si vamos al texto, se presenta como OR:1 (en controles y casos que no tienen síntomas) y un OR de 7,7 (5,3-11,4) en aquellos que los presentan.

Los pacientes que presentan síntomas de reflujo tienen siete veces más riesgo de cáncer de esófago que aquellos que no presentan síntomas de RGE.

No obstante, este análisis es solo de la variable en cuestión versus el evento; sin embargo, hay otras variables confundidoras de esta relación que los autores habían preestablecido.

Por consiguiente, realizaron un análisis multivariado (Tabla 3) en el que el OR no ajustado (univariado) del síntoma de RGE para el riesgo de adenocarcinoma esofágico es de 7,5 (el intervalo de confianza [IC]: 5,4-10,6); el de adenocarcinoma del cardias gástrico es de 2,0 (IC: 1,5-2,8), y el de carcinoma escamoso de esófago, de 0,9 (IC: 0,6-1,4).

Presentar síntomas típicos de RGE representa un riesgo elevado de padecer adenocarcinoma de esófago y de cardias gástrico (IC no pasa por el valor 1), pero no de carcinoma escamoso (el IC pasa por el valor de nulidad).

En esta tabla 5, por debajo del valor no ajustado se describen otras variables potencialmente confundidoras de esta relación (RGE y cáncer).

Tabla 5. Valor no ajustado y ajustado por potenciales confundidores de la relación del reflujo RGE y el cáncer

VARIABLES confundidoras	Adenocarcinoma de esófago	Adenocarcinoma del cardias gástrico	Carcinoma esofágico de células escamosas
Odds ratio (95% intervalo de confianza)			
No ajustado	7,5 (5,4 – 10,6)	2,0 (1,5 – 2,8)	0,9 (0,6 – 1,4)
Edad	7,6 (5,3 – 10,7)	2,0 (1,4 – 2,8)	0,9 (0,6 – 1,5)
Sexo	7,5 (5,3 – 10,6)	2,0 (1,4 – 2,8)	1,0 (0,6 – 1,6)
Índice de masa corporal	7,1 (4,9 – 10,2)	1,9 (1,4 – 2,7)	1,0 (0,6 – 1,6)
Tabaco	7,1 (4,9 – 10,2)	2,0 (1,4 – 2,7)	1,1 (0,7 – 1,8)
Alcohol	7,6 (5,2 – 11,0)	2,0 (1,4 – 2,8)	1,2 (0,7 – 2,1)
Nivel de educación	7,6 (5,2 – 11,0)	2,0 (1,4 – 2,8)	1,2 (0,7 – 2,0)
Consumo energético	7,6 (5,2 – 11,1)	2,0 (1,4 – 2,8)	1,2 (0,7 – 2,0)
Consumo de frutas y vegetales	7,6 (5,2 – 11,1)	2,0 (1,4 – 2,8)	1,2 (0,7 – 2,0)
Trabajar en una postura encorvada	7,6 (5,2 – 11,1)	2,0 (1,4 – 2,8)	1,2 (0,7 – 2,0)
Actividad física en el trabajo	7,8 (5,3 – 11,4)	2,0 (1,4 – 2,9)	1,1 (0,7 – 1,9)
Actividad física en el tiempo libre	7,7 (5,3 – 11,4)	2,0 (1,4 – 2,9)	1,2 (0,7 – 2,0)

Estas variables potencialmente confundidoras (once en total) se enuncian con su respectivo OR, que no es el de la variable en cuestión, sino cómo hacen variar el OR no ajustado del reflujo GE en relación con las neoplasias; así, la edad no hace variar el OR no ajustado para el carcinoma de esófago (7,6 con la edad vs. 7,5 no ajustado), cuando incorporamos el sexo no varía el OR y así sucesivamente hasta llegar a la última variable (actividad física durante el esparcimiento), que no hace variar el OR e incorpora todas las demás.

Es decir, no se confunde la relación del RGE con el adenocarcinoma de esófago, tomando estas once variables.

En relación con el adenocarcinoma de cardias, la relación tampoco se altera, estimando el riesgo en dos veces más que en aquellos que no presentaron reflujo de forma independiente (no está confundida la relación por las demás variables).

En relación con el carcinoma escamoso, en el OR no ajustado, no hay relación con el RGE y esta no asociación se mantiene aun con los potenciales confundidores.

En resumen, el estudio demostró el riesgo mayor de adenocarcinoma de esófago y de cardias con el RGE. La relación de riesgo fue mayor para el adenocarcinoma de esófago.

No está confundida esta relación por las otras variables (valor independiente).

El RGE no es un factor de riesgo del carcinoma de células escamosas.

Las fortalezas del estudio son:

1. Estudio caso control con una adecuada selección del caso y un apareamiento de los controles por edad y sexo.

2. Se realizó un análisis por potenciales confundidores biológicamente vinculados a la patología en cuestión.

Las debilidades del estudio son:

1. En un estudio caso control hay que tener en cuenta los sesgos de recolección de datos (fueron adecuadamente extraídos de bases validadas; siempre está la posibilidad de tener una información no del todo completa de los casos).

2. Se establecieron 11 potenciales confundidores, pero uno puede inferir que puede haber otros no incluidos que hubiera que incorporar (en esto el estudio aleatorizado ajusta y equipara por potenciales confundidores conocidos y desconocidos a diferencia de los observacionales).

Este trabajo muestra en forma definitiva la relación causal entre el adenocarcinoma de esófago y la enfermedad por reflujo.

Propiedad intelectual. El autor declara que los datos y las tablas presentes en el manuscrito son originales y fueron realizados en su institución perteneciente.

Financiamiento. El autor declara que no hubo fuentes de financiación externas.

Conflicto de interés. El autor declara no tener conflictos de interés en relación con este artículo.

Aviso de derechos de autor



© 2022 Acta Gastroenterológica Latinoamericana. Este es un artículo de acceso abierto publicado bajo los términos de la Licencia Creative Commons Attribution (CC BY-NC-SA 4.0), la cual permite el uso, la distribución y la reproducción de forma no comercial, siempre que se cite al autor y la fuente original.

Cite este artículo como: Pérez de Arenaza D. Análisis multivariado. Acta Gastroenterol Latinoam. 2022; 52 (2): 115-119. <https://doi.org/10.52787/agl.v52i2.206>

Bibliografía

1. Mitchell H. Katz. Multivariable Analysis: A Practical Guide for Clinicians and Public Health Researchers. CAMBRIDGE UNIVERSITY PRESS. ISBN: 9780521760980.
2. Charles Hennekens and Julie E. Buring, Epidemiology in Medicine. Lippincott Williams and Wilkins. ISBN: 9780316356367.
3. Lagergren J, Bergström R, Lindgren A, Nyrén O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. N Engl J Med. 1999 Mar 18;340(11):825-31

Multivariate Analysis

Diego Pérez de Arenaza 

Head of Cardiovascular Imaging Section, Cardiology Department, Hospital Italiano de Buenos Aires.
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2022;52(2):120-124

Received: 03/05/2021 / Accepted: 05/06/2021 / Published online: 27/06/2022 / <https://doi.org/10.52787/agl.v52i2.206>

Many medical, political and social events have multiple causes, many of them related to each other.

Multivariate analysis is a statistical tool to determine the relative contribution of different causes to a given event or outcome. Clinical researchers need this type of analysis, since diseases have multiple causes and prognosis is usually determined by a large number of factors.

This type of analysis will be applied in two clinical scenarios by means of two examples.

Example 1

Coronary heart disease is associated with several factors, such as smoking, arterial hypertension, dyslipidemia, diabetes and coronary history, which are associated with acute myocardial infarction.

It should be noted that these factors *do not cause* myocardial infarction, but *are associated* with it.

Causality is based on biological plausibility and rigorous study designs, such as randomized trials which eliminate potential sources of bias.

However, the identification of risk factors associated with the event through observational studies, is particularly important, since it is impossible to randomize people with different conditions that cause myocardial infarction.

In turn, these conditions are associated together, since a smoker patient can be hypertensive and have a coronary history.

In our acute myocardial infarction (AMI) database, the objective is to assess whether heart failure (CHF) is independently associated with death in this patient population.

What we want to know is whether CHF during hospitalization independently contributes to mortality in acute myocardial infarction.

Table 1 compares the characteristics of the patients who died vs. those who survived post-AMI.

We can see that there are many differences between the groups: patients who died were older, had a higher percentage of CHF, episodes of ventricular tachycardia, AV block and ventricular fibrillation.

Table 1 shows that patients with post-AMI CHF have higher mortality compared to those who do not (51% vs. 28%).

However, it does not answer the initial question about the independent contribution of the CHF, since it only analyzes the relationship of the variable with the event (univariate analysis) and not with the other factors in the study.

Correspondence: Diego Pérez de Arenaza
Email: diego.perezdearenaza@hospitalitaliano.org.ar

Therefore, we need multivariate analysis to answer the question at hand.

Table 2 presents the results of the multivariate analysis in which the weight of this variable is adjusted with the other factors.

What can be analyzed from this table is that patients with post-AMI CHF have an elevated risk of death (1.7/1 compared to those who did not suffer CHF) and this is independent of the other variables, which means it has its own weight.

A *multivariable stratified analysis* could have been performed.

This type of analysis allows the effect of one risk factor on the event to be assessed while the other variable remains constant.

Table 1. Baseline Characteristics of Patients with AMI

Variable	Survivors (n=2705)	Non Survivors (n=445)
Age ± (DS)	66 (13)	75 (11)
Male Sex (%)	64%	52%
Previous Unstable Angina (%)	13%	5%
Previous Stable Angina (%)	11.4%	3%
Congestive Heart Failure (%)	28%	51.5%
Diabetes	24%	21%
COPD (%)	2.8%	3.1%
Hipertension (%)	39%	22.4%
Ventricular Tachycardia (%)	7.1%	13%
AV Block (%)	8%	12.7%
Ventricular Fibrillation (%)	2.4%	10.8%
Revascularization (%)	37.6%	11%

Table 2. Multivariate Analysis

Died	Odds ratio	p	[95% Conf. interval.]	
Unstable	0.6	0.049	0.3	0.9
Stable	0.5	0.060	0.2	1.0
CHF	1.7	0.000	1.3	2.1
Diabetes	0.8	0.180	0.6	1.1
COPD	0.9	0.772	0.4	1.7
HTN	0.5	0.000	0.3	0.6
VT	1.7	0.003	1.2	2.5
AVblock	1.5	0.021	1.0	2.1
VFib	6.4	0.000	4.0	10.3
Cath	0.3	0.000	0.2	0.5
Revasc	0.6	0.049	0.4	0.9
Gender	0.8	0.142	0.6	1.0
Age	2.1	0.000	1.6	2.8

AV Block: atrioventricular block, **Cath:** coronary catheterization, **COPD:** chronic obstructive pulmonary disease, **FibV:** ventricular fibrillation, **HTN:** hypertension, **VT:** ventricular tachycardia, **CHF:** congestive heart failure, **Revasc:** coronary revascularization.

Let us consider the relationship of age with CHF in the impact of post-AMI mortality as shown in Table 3.

Table 3. Bivariate analysis age and ICC in relation to the event

Age	OR	95% Confidence interval	M-H Weight
<= 75 years	2.7	1.9 3.7	19.4
> 75 years	1.6	1.2 2.2	35.6
Crude	2.6	2.1 3.2	
M-H combined	2.0	1.6 2.5	

The presence of post-AMI CHF increases the risk of death regardless of age, since in the stratum of less than or equal to 75 years, the risk is 2.7/1, and 1.66/1 in those older than 75 years. Despite age, the risk remains elevated.

This type of stratified analysis has its limitations: we should stratify by each of the variables present in the study, with each stratification we add, we increase the number of subgroups to individually assess the relationship of CHF and death in AMI.

Thus, in some subgroups, there will be an insufficient number of patients even starting with large sample sizes.

Therefore, we only assessed CHF and adjusted for age, where the risk of CHF is of age, but we did not adjust for the other variables that are important in the evolution of AMI.

Multivariate analysis resolves this limitation, as it allows the impact of multiple variables on the outcome to be assessed simultaneously.

The following are the most common uses of multivariate analysis:

1. Identify prognostic factors, adjusting for potential confounders: Although multivariate analyses are tools for adjusting for potential confounders, it should not be assumed that, if this model is performed, the bias of that cofounder is eliminated. No adjustment is perfect, since these models have errors and, in turn, may omit important and incorrectly specified variables or interactions between them that we do not consider.

2. Adjusting for differences in baseline characteristics: When randomization is impossible, the use of multivariate analysis statistically approximates a comparison of "similar" groups.

3. Determine prognostic models: Prognostic models provide a valid estimate of risk only in patients with similar characteristics to the population studied.

4. Determine diagnostic models: Multivariate models can identify the best combination of diagnostic information for a person with a particular disease.

Example 2

The following example discusses whether gastroesophageal reflux (GER) is a risk factor for adenocarcinoma of the esophagus based on the following article: *N Engl J Med.* 1999;340(11):825-31.

Design

Case control matched by age and sex in strata for 10 years: it is a design whose direction goes from the case

(cancer) to the predictor (GER), as the authors collected patients with cancer and identified how many had typical GER symptoms during the previous five years.

Methodology

- Thorough and uniform identification of cases represented by patients with esophageal cancer (adenocarcinoma of the esophagus, adenocarcinoma of the cardia and squamous cell carcinoma of the esophagus).

- Controls matched by age and sex, randomly selected from a population registry representative of the Swedish population. In addition, patients with squamous cell carcinoma of the esophagus were taken as controls.

- Cases: they were selected from surgery centers and from a national cancer registry in Sweden, in an attempt to recruit the majority of patients with esophageal tumors (adenocarcinoma).

Analysis

Univariate and multivariate by logistic regression (expressed through the "odds ratio" which indicates the risk ratio).

The analysis was adjusted for eleven potential confounders (which the authors considered relevant to identify the independence of the variable under study [GER] in relation to the outcome [esophageal cancer]).

Results

Table 1 shows the characteristics of the overall study population (age, sex, smoking, alcohol consumption and level of education) which, according to the authors, are relevant in relation to this pathology.

Table 4 expresses the risk of GER symptoms in one week or at night in one week (this table indicates the predictor that we are evaluating in relation to the event).

The analysis is *univariate*, since it is a single variable (reflux) in relation to the event (cancer).

A first look at Table 2 focuses on the controls (84%-92% do not have reflux symptoms), which shows an appropriate choice of controls.

In a second interpretation, a relationship is expressed, in the different cancer subgroups, between not having symptoms (Odds ratio=1 [comparative group]) and presenting these symptoms (how many times the risk of cancer is increased by presenting the symptoms vs. not having them).

If we look at the text, it is presented as OR:1 (in controls and cases that do not have symptoms) and an OR of 7.7 (5.3-11.4) in those who do.

Example table 4 (see in text)

	Controls (n=820)	Carcinoma of the esophagus (n=189)	
Symptoms of Reflux			
No, n (%)	685 (84)	76 (40)	761
Yes, n (%)	135 (16)	113 (60)	248
	820	189	1009

Odds ratio (OR):

$$\frac{\text{Controls without symptoms}}{\text{x Cases with symptoms}} = \frac{685 \times 113}{135 \times 76} = 7.7$$

$$\frac{\text{Controls with symptoms}}{\text{x Cases without symptoms}} = \frac{135 \times 76}{685 \times 113} = 0.129$$

Patients with reflux symptoms have a seven times higher risk of esophageal cancer than those without GER symptoms.

However, this analysis is only of the variable in question versus the event. There are other confounding variables in this relationship that the authors had pre-established.

Therefore, they performed a multivariate analysis (Table 3) where the unadjusted (univariate) OR of GER symptom for risk of esophageal adenocarcinoma is 7.5 (confidence interval [CI]: 5.4-10.6); that of adenocarcinoma of the gastric cardia is 2.0 (CI: 1.5-2.8); and that of squamous cell carcinoma of the esophagus is 0.9 (CI: 0.6-1.4).

Presenting symptoms typical of GER represents a high risk of esophageal and gastric cardia adenocarcinoma (CI does not go through the value 1), but not of squamous cell carcinoma (the CI goes through the null value).

In this table 5, below the unadjusted value, other potentially confounding variables of this relationship (GER and cancer) are described.

These potentially confounding variables (eleven in total) are stated with their respective OR, which is not that of the variable in question, but how they make the

Table 5. Unadjusted and adjusted value for potential confounders of the relationship of GE reflux and cancer

Confounding Variables	Esophageal Adenocarcinoma	Gastric Cardia Adenocarcinoma	Esophageal Squamous Cell Carcinoma
Odds ratio (95% intervalo de confianza)			
Unadjusted	7.5 (5.4 – 10.6)	2.0 (1.5 – 2.8)	0.9 (0.6 – 1.4)
Age	7.6 (5.3 – 10.7)	2.0 (1.4 – 2.8)	0.9 (0.6 – 1.5)
Sex	7.5 (5.3 – 10.6)	2.0 (1.4 – 2.8)	1.0 (0.6 – 1.6)
Body-mass index	7.1 (4.9 – 10.2)	1.9 (1.4 – 2.7)	1.0 (0.6 – 1.6)
Tobacco smoking	7.1 (4.9 – 10.2)	2.0 (1.4 – 2.7)	1.1 (0.7 – 1.8)
Alcohol use	7.6 (5.2 – 11.0)	2.0 (1.4 – 2.8)	1.2 (0.7 – 2.1)
Educational level	7.6 (5.2 – 11.0)	2.0 (1.4 – 2.8)	1.2 (0.7 – 2.0)
Energy intake	7.6 (5.2 – 11.1)	2.0 (1.4 – 2.8)	1.2 (0.7 – 2.0)
Intake of fruit and vegetables	7.6 (5.2 – 11.1)	2.0 (1.4 – 2.8)	1.2 (0.7 – 2.0)
Work in a stooped posture	7.6 (5.2 – 11.1)	2.0 (1.4 – 2.8)	1.2 (0.7 – 2.0)
Physical activity at work	7.8 (5.3 – 11.4)	2.0 (1.4 – 2.9)	1.1 (0.7 – 1.9)
Physical activity during leisure time	7.7 (5.3 – 11.4)	2.0 (1.4 – 2.9)	1.2 (0.7 – 2.0)

unadjusted OR of GER vary in relation to neoplasms; thus, age does not change the unadjusted OR for esophageal carcinoma (7.6 with age vs. 7.5 unadjusted), when we incorporate sex the OR does not vary and so on until we reach the last variable (physical activity during recreation), which does not vary the OR and incorporates all the others.

In other words, the relationship between GER and esophageal adenocarcinoma is not confused, taking these eleven variables.

In relation to adenocarcinoma of the cardia, the relationship is not altered either, estimating the risk to be twice as high as in those who did not present reflux independently (the relationship is not confounded by the other variables).

In relation to squamous cell carcinoma, in the unadjusted OR, there is no relationship with GER and this no-association is maintained even with the potential confounders.

In summary, the study demonstrated the increased risk of esophageal adenocarcinoma and cardia with GER. The risk ratio was higher for adenocarcinoma of the esophagus.

This relationship is not confounded by the other variables (independent value).

GER is not a risk factor for squamous cell carcinoma. The strengths of the study are:

1. Case-control study with adequate case selection and matching of controls by age and sex.
2. An analysis by potential confounders biologically linked to the pathology in question was performed.

Weaknesses of the study are:

1. In a case-control study, data collection biases must be taken into account (the data were adequately extracted from validated databases; there is always the possibility of having incomplete information on the cases).
2. Eleven potential confounders were established, but one can infer that there may be others not included that should be incorporated (in this the randomized study adjusts and equates for known and unknown potential confounders, unlike observational studies).

This study definitively shows the causal relationship between adenocarcinoma of the esophagus and reflux disease.

Intellectual Property. *The author declares that the data and tables that appear in this manuscript are original and were made in his belonging institution.*

Funding. *The author states that there were no external funding sources.*

Conflict of interest. *The author declares that he has no conflicts of interest in relation to this article.*

Copyright



© 2021 Acta Gastroenterológica latinoamericana. This is an open access article released under the terms of the Creative Commons Attribution (CC BY-NC-SA 4.0) license, which allows non-commercial use, distribution, and reproduction, provided the original author and source are acknowledged.

Cite this article as: Pérez de Arenaza D. Multivariate Analysis. *Acta Gastroenterol Latinoam.* 2022;52(2):120-124. <https://doi.org/10.52787/agl.v52i2.206>

References

1. Katz M. H. *Multivariable Analysis: A Practical Guide for Clinicians and Public Health Researchers.* CAMBRIDGE UNIVERSITY PRESS. ISBN: 9780521760980.
2. Hennekens C., Buring J. E. *Epidemiology in Medicine.* Lippincott Williams and Wilkins. ISBN: 9780316356367.
3. Lagergren J, Bergström R, Lindgren A, Nyrén O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 1999 Mar 18;340(11):825-31

Recomendaciones para el diagnóstico y el tratamiento de tumores neuroendocrinos de origen gastroenteropancreáticos

Juan M O'Connor¹  · Enrique Roca² 

¹ Oncólogo Clínico, Jefe del Área de Tumores Gastrointestinales, Instituto Alexander Fleming. Miembro Fundador Grupo ARGENTUM.

² Oncólogo Clínico, Exjefe Sección Oncología Hospital B. Udaondo. Miembro Fundador Grupo ARGENTUM.

Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2022;52(2):125-127

Recibido: 16/04/2022 / Aceptado: 18/05/2022 / Publicado online: 27/06/2022 / <https://doi.org/10.52787/agl.v52i2.198>

Los tumores neuroendocrinos son una patología relativamente poco frecuente. Se caracterizan por ser, en general, tumores con un comportamiento biológico indolente.¹ Así comienzan los artículos sobre esta entidad, no somos originales, pero nos permite hacer algunas reflexiones en esta isla de los pequeños tumores.²

Hace varios años empezamos a ver un número creciente de pacientes, muchas veces pesadamente sintomáticos, con diagnóstico de tumores neuroendocrinos (TNE), y que presentaban cuadros clínicos de una complejidad significativa. Estas enfermedades eran consideradas “huérfanas” en todo el mundo y nosotros percibíamos que no teníamos una base sólida de conocimiento para abordarlas.

El núcleo central de la experiencia fue la Sección Oncología del Hospital de Gastroenterología “Bonorino Udaondo”, que se convirtió en nuestro lugar fundacional para estudiar y pensar acerca de estas enfermedades. Entendíamos que esa orfandad estaba dada por su baja representación en la literatura médica internacional, por el escaso interés de la industria farmacéutica en desarrollar investigaciones en enfermedades de baja frecuencia y, probablemente, también, por la falta de una voz unificada entre las diferentes especialidades involucradas, generalmente en forma sucesiva a lo largo de la historia de los pacientes, en el manejo gastroenterológico, quirúrgico y oncológico.

Teníamos una primera pista: sabíamos que la mayor parte de estos tumores se originan en los tejidos gastroenteropancreáticos (TNE-GEP), dada la presencia en esos tejidos de una gran densidad de células enterocromafines, que constituyen su origen.³

En el año 2004, luego del 1° Congreso de la ENETS (European Neuroendocrine Tumor Society), y estimulados por el desconcierto internacional acerca de los TNEs, se fue generando un grupo de trabajo en el que se incluyó a diferentes especialistas: gastroenterólogos/as, patólogos/as, endocrinólogos/as, imagenólogos/as, especialistas en Medicina Nuclear, cirujanos/as, paliativistas y varios oncólogos/as. Ya teníamos nuestro segundo dato revelador: tanta complejidad debía ser respetada a través del abordaje de la enfermedad por un imprescindible “equipo

Correspondencia: Juan M O'Connor
Correo electrónico: juanmanuel.oconnor@gmail.com

multidisciplinario".⁴ Hoy, estos equipos no constituyen una novedad en el área de la medicina, menos aún en la oncología, pero fueron una necesidad que nos fue impuesta por la realidad de estas enfermedades, hace casi veinte años.

Y entonces empezamos: se consolidaron áreas de trabajo y se entrenó a especialistas interesados en el tema, dando lugar a la constitución, oficialmente, en el año 2005, de nuestro grupo de trabajo, el Grupo ARGENTUM. A través de un estatuto de trabajo, establecimos las condiciones mínimas para crecer: nuestra prioridad era mejorar la asistencia de los pacientes, hacerla más eficiente, a través del estudio y el análisis de la experiencia que, a su vez, empezamos a publicar. Este fue el punto de partida.

La primera publicación fue en el año 2005. En el Congreso de ASCO GI (EE.UU.),⁵ comentamos los hallazgos de la correlación clínico-patológica en cien pacientes atendidos por nuestro grupo y ratificamos las bases para la correcta tipificación de estos tumores, con el trabajo y el apoyo incondicional e iluminador de nuestros patólogos. Luego, participamos en la primera reunión del Consenso Latinoamericano, publicado en la revista *Neuroendocrinology*, journal oficial de ENET.⁶

A partir del año 2008, con una participación activa en el Advisory Board de ENETS, fuimos imitando el modelo europeo y nos propusimos como objetivo el desarrollo de recomendaciones locales. Empezamos a trabajar en conjunto con distintas sociedades científicas para desarrollar las primeras "recomendaciones para el diagnóstico y el tratamiento de tumores neuroendocrinos de origen TNE-GEP", para lo cual se estipularon reuniones periódicas en la Academia Nacional de Medicina. El proceso se inició en septiembre de 2018 y contó con la participación activa de diferentes sociedades médicas, que enviaron representantes para la discusión y el desarrollo, en conjunto, de estas guías. Se asignaron los diversos capítulos sobre diagnóstico y tratamiento y se realizó una búsqueda de la bibliografía internacional y de los datos de la experiencia local presentados o publicados en congresos argentinos o internacionales. Posteriormente, se redactaron las recomendaciones.

Pese a la tremenda y dolorosa pandemia, se continuó con el trabajo interdisciplinario, en forma virtual, consolidándose esta modalidad de teletrabajo.⁷ Esta situación evidenció otra penosa realidad: la base hospitalaria se debilitó en los últimos años, reflejando el deterioro del sistema de salud pública, con evidentes déficits en el acceso a tecnologías diagnósticas y terapéuticas y a medicamentos de alto costo, en especial para los pacientes más vulnerables, aquellos que carecen de cobertura formal. La

brecha con los sistemas privados de salud aumentó y sigue aumentando día a día.

Pese a todo, hay un camino recorrido: **1)** en la asistencia, acompañamiento y cuidado, a veces por largos años, de muchos pacientes complejos y sufrientes, **2)** en la generación de ARGENTUM, **3)** en el modo trabajo y en el aprendizaje, **4)** en la docencia, **5)** en nuestros ateneos multidisciplinarios (Atenets) abiertos a profesionales de todo el país, **6)** en las publicaciones, **7)** en las Guías y en las Recomendaciones. Seguimos adelante, embarcados en nuevos proyectos, felizmente agradecidos a todo el grupo ARGENTUM, dispuestos a ampliar la red en la región y abiertos a nuevos desafíos. Los invitamos a leer nuestras *Recomendaciones*, que esperamos que sean una herramienta útil para el médico interesado en esta desafiante patología, a la vez que un disparador para el desarrollo de nuevos consensos.⁸

Propiedad intelectual. Los autores declaran que los datos presentes en el manuscrito son originales y se realizaron en sus instituciones pertenecientes.

Financiamiento. Los autores declaran que no hubo fuentes de financiación externas.

Conflicto de interés. Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación con este artículo.

Aviso de derechos de autor



© 2022 *Acta Gastroenterológica Latinoamericana*. Este es un artículo de acceso abierto publicado bajo los términos de la Licencia Creative Commons Attribution (CC BY-NC-SA 4.0), la cual permite el uso, la distribución y la reproducción de forma no comercial, siempre que se cite al autor y la fuente original.

Cite este artículo como: O'Connor J M, Roca E. Recomendaciones para el diagnóstico y el tratamiento de tumores neuroendocrinos de origen gastroenteropancreáticos *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2022;52(2):125-127. <https://doi.org/10.52787/agl.v52i2.198>

Referencias

1. Mocellin S, Nitti D. Gastrointestinal carcinoid: epidemiological and survival evidence from a large population based study (n = 25 531). (12) *Annals of Oncology*. 2013;24: 3040-4.

2. Kvols LK. Revisiting C.G. Moertel's Land of Small Tumors. 2008;31:5005-7.
3. Rindi G, Klimstra DS, Abedi-Ardekani B, Asa SL, Bosman FT, Brambilla E, *et al.* A common classification framework for neuroendocrine neoplasms: an International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization (WHO) expert consensus proposal. *Modern Pathology*. 2018;31:1770-86.
4. Metz DC, Choi J, Strosberg J, *et al.* A rationale for multidisciplinary care in treating neuroendocrine tumours: *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2012;19:306-13.
5. O'Connor JM, Belli S, mendez G, Roca E, *et al.* Somatostatin receptor (SSTR) expression and proliferative index (Ki 67) in 100 patients (pts) with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs): Clinical-pathological correlation: *Journal of Clinical Oncology*. 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings.
6. Younes R, Garavito G, O'Connor JM, Costa F, Domenichini E, *et al.* Management of neuroendocrine tumors: A meeting of experts from Latinoamerica. *Neuroendocrinology*. 2008;88:235-42.
7. Oviedo Albor A, Maquieira J, Rizzolo M, Roca E, O'Connor JM, *et al.* MDT Experience in Argentina in NETs in times of the COVID19 pandemic. s.l.: Abstract, NANETS 2021, Multidisciplinary NET medical virtual Symposium, 2021.
8. O'Connor J, Acosta Haab G, Armas I, Belli S, Bruno G, Cabanne A, y cols. Recomendaciones para el diagnóstico y el tratamiento de tumores neuroendocrinos de origen gastroenteropancreáticos. *Acta Gastroenterol Latinoam* [Internet].2020;50 (s1). <https://doi.org/10.52787/MEXR5440>

Diagnosticando la enfermedad por reflujo gastroesofágico en 2022: los cómo y los por qué

Daniel Cisternas 

Gastroenterología, Clínica Alemana de Santiago de Chile.
Santiago, Chile.

Acta Gastroenterol Latinoam 2022;52(2):128-134

Recibido: 16/05/2022 / Aceptado: 17/006/2022 / Publicado online: 27/06/2022 / <https://doi.org/10.52787/agl.v52i2.215>

Introducción

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) es muy frecuente en la población, con tasas de prevalencia reportadas de entre 10 y 30%, tanto en Latinoamérica¹ como en el resto del mundo.² Esto, sumado a que el diagnóstico suele requerir estudios costosos y que el manejo implica tratamientos médicos prolongados o cirugía, hacen que la ERGE resulte una enorme carga económica para los países.³ Por otro lado, impacta significativamente en la calidad de vida, habiéndose reportado peor calidad de vida que en casos de enfermedades como la angina de pecho o la insuficiencia cardíaca.⁴ En este contexto, un abordaje diagnóstico y terapéutico costo-efectivo es imprescindible, en especial en los países subdesarrollados.

Los avances tecnológicos de los últimos años han dado lugar a nuevos métodos diagnósticos y nuevas variables para el diagnóstico de la ERGE. Con esto, ha sido necesaria la realización de diversos consensos y la actualización de guías de manejo,⁵⁻⁷ incluido el recientemente

desarrollado Consenso Latinoamericano 2022. Entre ellos, se destaca el Consenso de Lyon, que fue publicado en 2018 y es el fruto de años de trabajo de un grupo de connotados expertos mundiales.⁸ Ha sido tremendamente influyente pues ha redefinido los criterios diagnósticos de la ERGE. Estas definiciones han sido adoptadas, por ejemplo, por el Consenso Latinoamericano y este documento se basa en ellas.

Consideraciones para el establecimiento del diagnóstico de una enfermedad

Los criterios diagnósticos corresponden a un conjunto de síntomas, signos o resultados de test de laboratorio o imágenes que permiten separar grupos de individuos entre normales y enfermos, o separar entre subgrupos de pacientes.⁹ Existen manifestaciones infrecuentes de enfermedades, cuya sola presencia es considerada patológica (el hallazgo de una neoplasia en una biopsia, por ejemplo), en un esquema de SÍ/NO. Por otro lado, existen enfermedades que corresponden a exacerbaciones/disminuciones de un fenómeno fisiológico que ocurre en individuos sanos (por ejemplo, de acuerdo con cierto nivel de hemoglobina en sangre se discrimina entre individuos sanos e individuos con anemia). En estos casos, es necesario establecer un valor de corte en un continuo. Un criterio (habitualmente el primero en ser utilizado) es estadístico: a partir de una muestra de individuos asintomáticos, presuntamente sanos con relación a la enfermedad en cuestión, se determina un percentil (habitualmente percentil 95 o 5) a partir del cual se establece el criterio de enfermedad. Este es un criterio muy limitado, pues es certero para reconocer a los enfermos solo en casos de

Correspondencia: Daniel Cisternas
Correo electrónico: dcisternasc@alemana.cl

enfermedades que se presentan exactamente en el 5% de la población. Por ejemplo, el sobrepeso y la obesidad tienen una prevalencia global por sobre el 30%, pues la definición del IMC de corte se deriva del análisis de riesgo de complicaciones crónicas y no en percentil 95.^{10, 11} En el caso de enfermedades raras, el uso de percentil 95 sobrediagnostica. Otro criterio para determinar el corte es establecer el mejor punto en una curva ROC para la asociación entre la variable y la presencia de los síntomas/manifestaciones más relevantes de la enfermedad o entre la variable y la capacidad de predecir una respuesta adecuada a un tratamiento específico. Este criterio selecciona mucho mejor, pues se independiza de la prevalencia de la enfermedad y es más útil al momento de tomar decisiones terapéuticas en un paciente en particular. En este caso, debe tenerse en cuenta que el punto óptimo en la curva ROC corresponde al mejor equilibrio entre sensibilidad y especificidad, las que casi nunca son del 100%. Por lo tanto, en el mejor punto, aún es posible que exista un error en la clasificación. Además, tanto a derecha como a izquierda del punto es posible diagnosticar/descartar la enfermedad (Figura 1).

En el caso del uso de un valor de corte único en un

continuo, debe considerarse también la variabilidad de los resultados del test. A más variable es un test, el uso de un corte único se hace menos recomendable, pues la posibilidad de reclasificar al individuo como sano/enfermo al repetir el test es máxima alrededor del valor de corte (Figura 2).

Finalmente, se presenta el problema del uso de múltiples pruebas o variables para diagnosticar una misma enfermedad. Por ejemplo, a partir de un estudio de pH-impedanciometría (PIM), es posible extraer más de cuarenta variables. La mayoría de ellas está definida por percentil 95, de modo que existe un 5% de posibilidades de que un individuo cualquiera tenga alterada alguna de ellas. Con esto, la enorme mayoría de los individuos, incluidos los sanos, tendrá alterada alguna de las cuarenta variables. Por lo tanto, en el escenario de múltiples test/variables, es necesario escoger cuál de ellas está asociada de manera independiente a la enfermedad; esto es, las variables que determinan enfermedad aun cuando el resto de las variables son negativas. Esta determinación requiere estudios de regresión logística para determinar predictores independientes de un estándar de oro, por ejemplo, el resultado de una imagen, una biopsia o la predicción de respuesta a un tratamiento específico (Figura 3).

Figura 1. Curva ROC para una situación diagnóstica imaginaria. El punto A corresponde al mejor valor de corte, pero ni su sensibilidad ni su especificidad son perfectas, por lo que es posible cometer un error diagnóstico al utilizarlo. Por otro lado, con valores de corte en relación con el punto B y C, tampoco es posible descartar ni afirmar siempre con certeza la presencia o ausencia de la enfermedad.

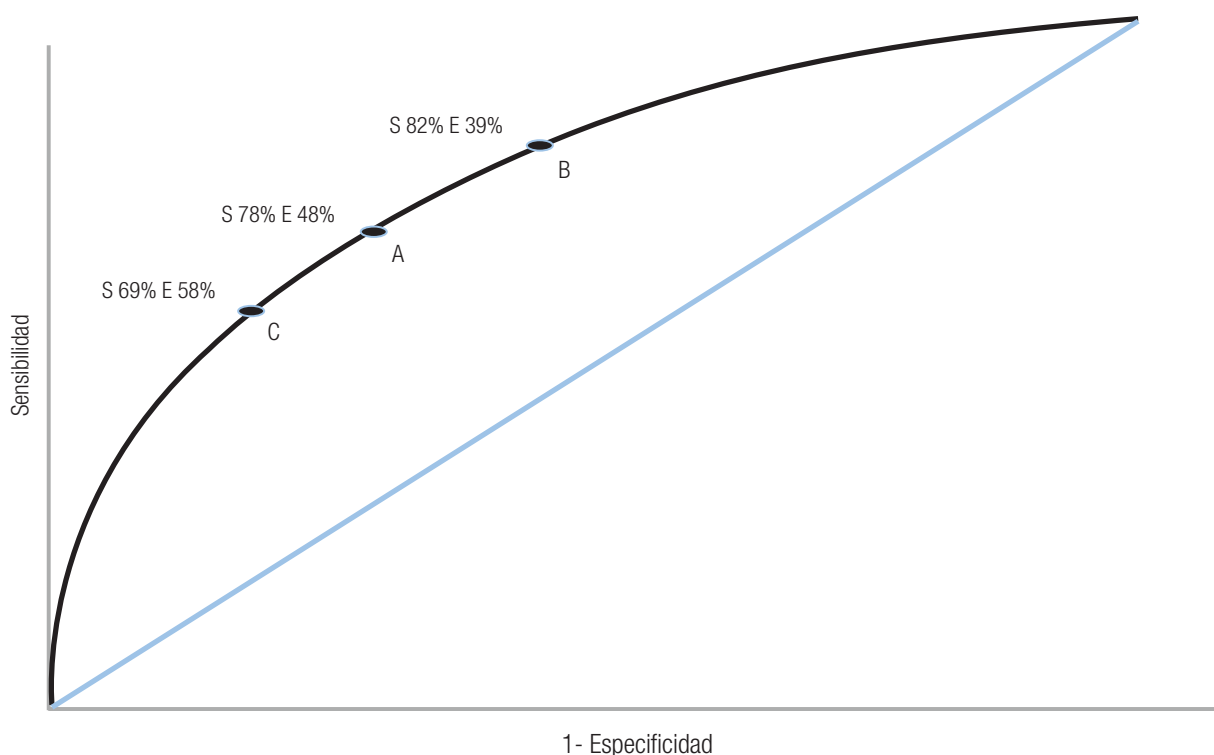


Figura 2. Ejemplo de que el uso de un valor de corte único genera una máxima posibilidad de reclasificación de un individuo al repetir el test. En este caso, la máxima posibilidad de reclasificación de una pH-metría ocurre si se usa el valor de corte para TEA de 4,9%. Esta posibilidad es del 50%. Adaptado de Weiner y col.³⁴

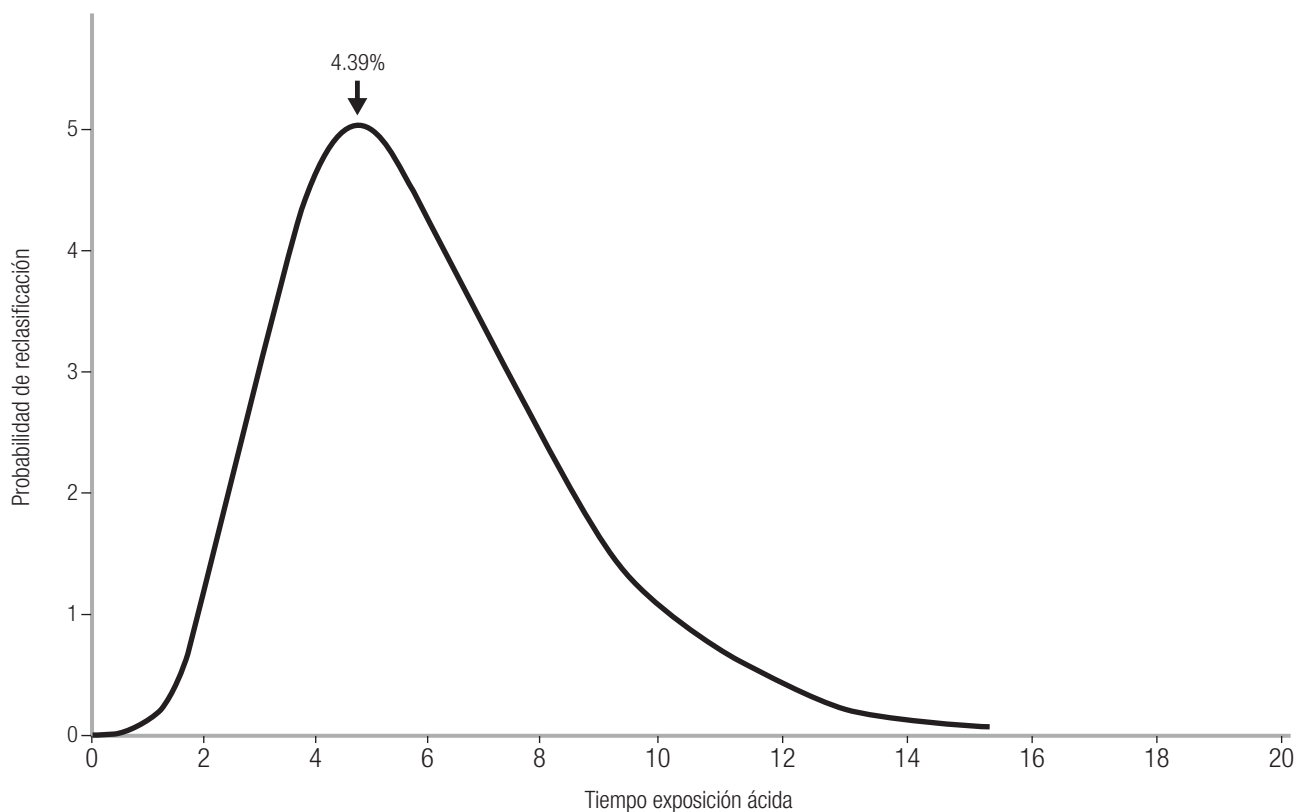
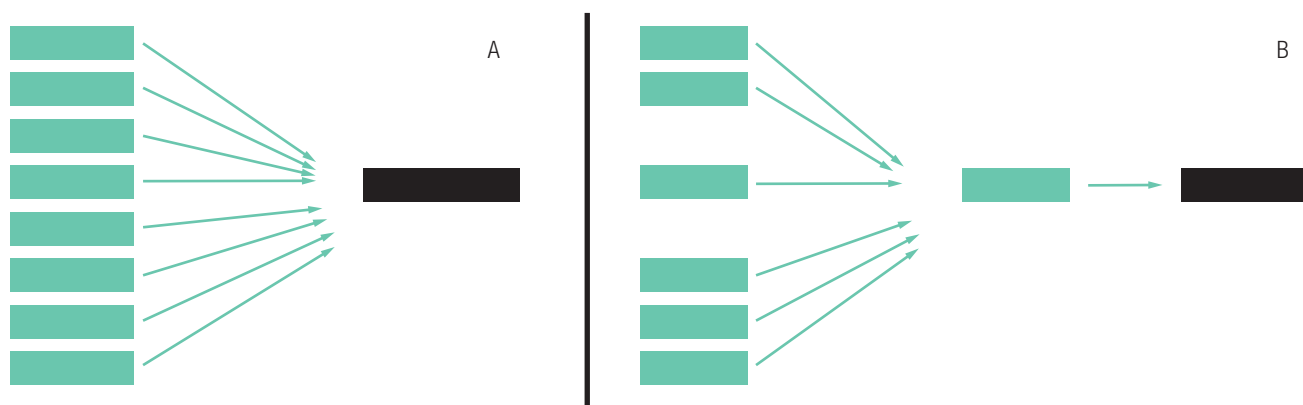


Figura 3. A. Ejemplo de múltiples variables asociadas aisladamente a un resultado en particular (análisis univariado). **B.** Al realizar una regresión logística (análisis multivariado), se determina que solo una de las variables está asociada de manera independiente al resultado.



Diagnosticar la enfermedad por reflujo gastroesofágico. Conceptos y dificultades generales

En primer lugar, el reflujo gastroesofágico es un fenómeno fisiológico: los individuos sanos presentan hasta 50-70 eventos de reflujo y tienen hasta un 4% de tiempo de

exposición ácida (TEA) en su esófago durante 24 horas.^{12, 13} A pesar de un gran número de eventos de reflujo ocurridos, suele considerarse patológica la presencia de solo dos eventos de pirosis o regurgitación a la semana.^{14, 15} Esto implica que un porcentaje muy bajo de los eventos de

reflujo son percibidos en situaciones normales. Además, implica que la existencia de síntomas frecuentes puede deberse no solo a un aumento de eventos de reflujo, sino también a un aumento del porcentaje de eventos percibidos. Este último punto puede deberse a ciertas características del material refluído, como su acidez y extensión proximal,^{16, 17} pero también al grado de sensibilidad de los receptores esofágicos. El flujo de información aferente desde el esófago hasta la corteza cerebral ocurre a través de diversas neuronas, cada una de ellas susceptible de ser modulada.^{18, 19} La determinación del grado de sensibilización en un individuo dado es difícil y, generalmente, no está disponible en la práctica clínica habitual. Dado esto, la separación entre patologías “orgánicas” y “funcionales” es arbitraria.

Además, la ERGE se ha asociado a un gran número de síntomas, tanto esofágicos como extraesofágicos.²⁰ Esto genera múltiples escenarios de probabilidades pre-test, dificultando la interpretación de los resultados de los estudios diagnósticos.

Finalmente, debe destacarse que existen múltiples métodos diagnósticos para la ERGE, pero ninguno con una sensibilidad y especificidad perfectas.²¹

Diagnosticar la enfermedad por reflujo en 2022

Se ha definido la ERGE como la condición caracterizada por síntomas típicos debidos a reflujo gastroesofágico o a la presencia de daño mucoso; esto es, presencia de esofagitis erosiva (EE) significativa, estenosis péptica y/o esófago de Barrett.^{7, 20}

Síntomas

En primer lugar, debe destacarse que la sola presencia de síntomas típicos no permite el diagnóstico de la ERGE si no se ha demostrado su asociación con regurgitación de contenido gástrico. La pirosis y la regurgitación presentan un pobre comportamiento diagnóstico, habiéndose reportado una sensibilidad del 30-76% y una especificidad del 62-96%.²² El uso de scores estandarizados de síntomas no parece mejorar el rendimiento diagnóstico de los síntomas aislados.²³ Por esto, todas las guías de manejo actuales desaconsejan el uso diagnóstico de los síntomas en forma aislada.^{5, 7} Si bien se utiliza frecuentemente en la práctica clínica, el tratamiento empírico con inhibidores de bomba de protones (IBP) como test diagnóstico es también subóptimo, dado que se ha reportado una sensibilidad del 78% y una especificidad de solo el 54%.²² Por lo tanto, se requiere una demostración objetiva de una carga de reflujo aumentada en el contexto de síntomas para establecer la asociación causal. Para este objetivo, se considera la PIM o

la evaluación de pH-metría (PM) inalámbrica como los patrones de oro.^{7, 24}

Esofagitis erosiva

Por otro lado, la presencia de EE relevante y/o esófago de Barrett se considera específica de la ERGE, dado que su sola presencia permite establecer el diagnóstico. Sin embargo, su rendimiento diagnóstico es subóptimo, pues tienen sensibilidades entre el 30% y 10%, respectivamente.²⁵⁻²⁷ Estos valores son aún peores en el contexto de endoscopías hechas de forma concomitante al uso de IBP.²⁶ En relación con la interpretación de la EE, el Consenso de Lyon ha sugerido un cambio importante: usando la Clasificación de Los Ángeles,²⁸ se ha propuesto que los grados más leves (A y B) no son lo suficientemente específicos para diagnosticar la ERGE.⁸ En primer lugar, porque se los ha descrito en un 5-7,5% de la población sana asintomática.^{29, 30} Por otra parte, los grados leves de EE presentan muy bajos valores de acuerdo interobservador.^{31, 32} Finalmente, se ha descrito que, sin tratamiento, solo un 1-6% de las esofagitis A/B progresará a esofagitis C/D, mientras que un 20-60% evolucionará a ausencia de EE.³³ Debe notarse que toda esta evidencia proviene de estudios en los cuales se clasifica la EE como leve si es A o B. Es posible que el comportamiento diagnóstico de la EE B de LA sea aceptable, pero aún no existen datos que lo demuestren. En el intertanto, los expertos hacen sugerencias sobre su abordaje: el consenso de Lyon menciona como aceptable el uso de tratamiento médico en pacientes con esofagitis B-LA, pero no el uso de cirugía antirreflujo, en cuyo caso se requiere certificación de la ERGE mediante PM o PIM.⁸ Las guías de manejo del Colegio Americano de Gastroenterología 2022 sugieren que la esofagitis B-LA puede ser diagnóstica de la ERGE en el contexto de síntomas típicos que responden a tratamiento médico.⁷

Tiempo de exposición ácida

A diferencia de los métodos diagnósticos ya mencionados, la PM y la PIM presentan altos niveles de sensibilidad y especificidad, siendo consideradas como el patrón de oro. Dentro de las múltiples variables extraíbles a partir de estas pruebas, el tiempo de exposición ácida (TEA) es la de mayor importancia. En primer lugar, porque es una variable sobre la cual existe evidencia acumulada durante más de treinta años, y se ha demostrado que es la de mayor reproducibilidad entre las variables de la PM.³⁴ Además, se ha demostrado consistentemente que predice respuesta a tratamiento médico³⁵⁻³⁷ y quirúrgico.³⁸⁻⁴⁰ Más importante, en estudios de regresión logística, se ha demostrado que es un predictor de respuesta a tratamiento,

independientemente del resultado de las otras múltiples variables utilizables para diagnosticar la ERGE.^{36, 39, 40} Con todo esto, el TEA es la variable recomendada para definir la ERGE.⁴¹

Con relación al TEA, el Consenso de Lyon ha sugerido un gran cambio en su interpretación: se desaconseja el uso de un valor de corte único (habitualmente un valor entre 4,2-4,6%) para separar sanos de enfermos. Se sugiere el uso de un espectro entre TEA de 4% y 6%, sobre el que se diagnostica y por debajo del que se descarta la ERGE. Dentro del espectro de esta área gris, se sugiere el uso de otras variables para hacer el diagnóstico de la ERGE más o menos probable.⁸ Esto debido a dos principales razones: en primer lugar, existe evidencia de estudios poblacionales de que el percentil 95 de TEA en sanos estaría más bien en el rango de 5,0-6,0%.^{42, 43} Pero, lo más relevante tiene que ver con la variabilidad intraindividual del TEA, habiendo demostrado ser subóptima en estudios en los que se repetía la medición en sanos.⁴⁴ En el contexto de variables con una alta variabilidad, el uso de un corte único conlleva el máximo riesgo de reclasificar al individuo como normal o anormal si repite la medición. Por ejemplo, Wiener y cols. estudiaron a 53 individuos con 2 PM separadas por diez días. Los individuos que tenían un TEA entre 3,0% y 7,0% tenían la máxima probabilidad de ser reclasificados en el segundo estudio (entre 30% y 50%)³⁴ (Figura 2). La existencia de esta “área gris” ha tenido un enorme impacto en la práctica clínica y en el desarrollo de guías clínicas, pues no permite el uso de la enorme mayoría de la evidencia previa basada en un corte único de TEA de alrededor del 4,0%, generando además un subgrupo específico de pacientes, de incerteza respecto de la ERGE, que requieren ser estudiados de manera dirigida en investigaciones futuras.

Otras variables de la pHmetría y pHimpedanciometría

Existen numerosas variables posibles de derivar de estos estudios, incluyendo el número total de eventos

de reflujo, el número de reflujos débilmente ácidos, el tiempo de exposición de material refluido, el número y porcentaje de reflujos con extensión proximal, etc. Todas estas variables covarían; esto es, todas ellas se elevan en un individuo con ERGE. Como se ha mencionado, la elección de las variables que permiten diagnosticar la ERGE independientemente del resultado del resto de las variables requiere la realización de regresiones logísticas. En estos estudios, se ha demostrado de manera reiterada que el TEA es un determinante independiente. El número total de eventos de reflujo no ha logrado demostrar ser un predictor independiente.^{36, 39, 40} Por lo tanto, se ha desaconsejado su uso aislado para diagnosticar la ERGE,⁴¹ reservando su uso como adyuvante en casos en que el TAE se encuentre en la zona gris.⁸ La impedancia basal mucosa nocturna (IBMN) es una variable recientemente descrita, que ha demostrado correlacionarse con respuesta a tratamiento médico^{45, 46} y quirúrgico,⁴⁵ incluyendo estudios en pacientes con TEA intermedios, entre el 4 y 6%.^{45, 47} Sin embargo, existen dudas sobre su especificidad.^{45, 46} Finalmente, se ha demostrado que, si se incluye el TEA en el modelo, la IBMN no es un predictor independiente de respuesta a tratamiento.^{46, 48} Con todo esto, el Consenso de Lyon sugiere el uso de la IBMN solo como adyuvante en el contexto de TEA intermedios.⁸ Debe consignarse que ninguna de las otras variables derivadas de la PM o PIM, incluidos el score de De Meester, el tiempo de exposición del contenido refluido o la extensión proximal, son recomendadas para el diagnóstico de la ERGE.

Debe consignarse, también, que ninguno de los otros métodos diagnósticos para la ERGE, incluidos los estudios baritados, los hallazgos en la nasofibroscofia, el análisis de pepsina, etc., presenta un perfil de certeza suficiente para ser confiables en el diagnóstico de la ERGE.

La Tabla 1 resume la recomendación actual para diagnóstico de la ERGE, tras las recomendaciones del Consenso de Lyon.

Tabla 1. Recomendación actual sobre la interpretación de los resultados de los test sugeridos para el diagnóstico de la ERGE. La esofagitis se clasifica según la clasificación de Chicago. *En casos de resultados no concluyentes, el Consenso de Lyon recomienda el uso del número total de eventos de reflujo y la impedancia basal mucosa nocturna como apoyo diagnóstico.⁸

	ERGE concluyente	Área no concluyente*	ERGE descartado
Endoscopia alta	Esofagitis erosiva C o D, estenosis péptica o esófago de Barrett	Esofagitis erosiva A o B	
pH-metría o pH-impedanciometría	Tiempo de exposición >6%	Tiempo de exposición ácida 4-6%	Tiempo de exposición ácida <4%

Conclusión

La recomendación actual para el diagnóstico de la ERGE sigue basándose en el uso de TEA y el hallazgo de EE relevante (Tabla 1). La evidencia respecto de la variabilidad del TEA y la menor especificidad de la EE leve ha hecho que se sugieran cambios en la forma de interpretación de estas variables, utilizando un rango de TEA del 4-6% y requiriendo la presencia de esofagitis C/D de Los Ángeles. Ninguno de los otros hallazgos endoscópicos ni de la PM/PIM son suficientes por sí solos para diagnosticar o descartar la ERGE, debiendo considerarse solo el número de eventos de reflujo y la IBMN como adyuvantes en el caso de TEA en el rango intermedio. No deberían utilizarse otros test para el diagnóstico de certeza de la ERGE. Finalmente, debe consignarse que el grado de certeza diagnóstica útil en la práctica clínica puede ser menor en el caso de tratamientos de bajo riesgo, como el uso de IBP.

Propiedad intelectual. El autor declara que los datos, las tablas y las figuras presentes en el manuscrito son veraces. Asimismo, se solicitó autorización y se le dio reconocimiento al autor original de la Figura 2.

Financiamiento. Los autores declaran que no hubo fuentes de financiación externas.

Conflicto de interés. Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación con este artículo.

Aviso de derechos de autor



© 2022 Acta Gastroenterológica Latinoamericana. Este es un artículo de acceso abierto publicado bajo los términos de la Licencia Creative Commons Attribution (CC BY-NC-SA 4.0), la cual permite el uso, la distribución y la reproducción de forma no comercial, siempre que se cite al autor y la fuente original.

Cite este artículo como: Cisternas D. Diagnosticando la enfermedad por reflujo gastroesofágico en 2022: los cómo y los por qué. *Acta Gastroenterol Latinoam.* 2022; 52(2):128-134. <https://doi.org/10.52787/agl.v52i2.215>

Referencias

1. Salis G. [Systematic review: Epidemiology of gastroesophageal reflux disease in Latin America]. *Acta Gastroenterol Latinoam.* 2011;41:60-9.

2. El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, et al. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut.* 2014;63:871-80.
3. Peery AF, Crockett SD, Murphy CC, et al. Burden and Cost of Gastrointestinal, Liver, and Pancreatic Diseases in the United States: Update 2021. *Gastroenterology.* 2022;162:621-44.
4. Wiklund I. Review of the quality of life and burden of illness in gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis.* 2004;22:108-14.
5. Jung HK, Tae CH, Song KH, et al. 2020 Seoul Consensus on the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *J Neurogastroenterol Motil.* 2021;27:453-81.
6. Yadlapati R, Gyawali CP, Pandolfino JE. AGA Clinical Practice Update on the Personalized Approach to the Evaluation and Management of GERD: Expert Review. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022;20:984-94.e1.
7. Katz PO, Dunbar KB, Schnoll-Sussman FH, et al. ACG Clinical Guideline for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG.* 2022;117:27-56.
8. Gyawali CP, Kahrilas PJ, Savarino E, et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut.* 2018;67:1351-62.
9. Aggarwal R, Ringold S, Khanna D, et al. Distinctions between diagnostic and classification criteria? *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2015;67:891-7.
10. Engin A. The Definition and Prevalence of Obesity and Metabolic Syndrome. *Adv Exp Med Biol.* 2017;960:1-17.
11. Ng M, Fleming T, Robinson M, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2014;384:766-81.
12. Bove M, Ruth M, Cange L, et al. 24-H pharyngeal pH monitoring in healthy volunteers: a normative study. *Scand J Gastroenterol.* 2000;35:234-41.
13. Sifrim D, Roman S, Savarino E, et al. Normal values and regional differences in oesophageal impedance-pH metrics: a consensus analysis of impedance-pH studies from around the world. *Gut* 2020 Oct 9;gutjnl-2020-322627. doi: 10.1136/gutjnl-2020-322627
14. Fujiwara Y, Higuchi K, Watanabe Y, et al. Prevalence of gastroesophageal reflux disease and gastroesophageal reflux disease symptoms in Japan. *J Gastroenterol Hepatol.* 2005;20:26-9.
15. Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, et al. Gastro-oesophageal reflux symptoms and health-related quality of life in the adult general population--the Kalixanda study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23:1725-33.
16. Sifrim D, Holloway R, Silny J, et al. Acid, nonacid, and gas reflux in patients with gastroesophageal reflux disease during ambulatory 24-hour pH-impedance recordings. *Gastroenterology.* 2001;120:1588-98.
17. Bredenoord AJ, Weusten BL, Curvers WL, et al. Determinants of perception of heartburn and regurgitation. *Gut.* 2006;55:313-8.
18. Hoff DAL, McMahon B, Gregersen H. Esophageal multimodal stimulation and sensation. *Ann N Y Acad Sci.* 2018; 1434:210-8.
19. Ustaoglu A, Woodland P. Esophageal afferent innervation and its role in gastro-esophageal reflux disease symptoms. *Curr Opin Gastroenterol.* 2021;37:372-7.
20. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:1900-20; quiz 1943.

21. Lacy BE, Weiser K, Chertoff J, *et al.* The diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Am J Med.* 2010;123:583-92.
22. Numans ME, Lau J, de Wit NJ, *et al.* Short-term treatment with proton-pump inhibitors as a test for gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis of diagnostic test characteristics. *Ann Intern Med.* 2004;140:518-27.
23. Numans ME, de Wit NJ. Reflux symptoms in general practice: diagnostic evaluation of the Carlsson-Dent gastro-oesophageal reflux disease questionnaire. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17:1049-55.
24. Bhatia SJ, Makharia GK, Abraham P, *et al.* Indian consensus on gastroesophageal reflux disease in adults: A position statement of the Indian Society of Gastroenterology. *Indian J Gastroenterol.* 2019;38:411-40.
25. Savarino E, Zentilin P, Savarino V. NERD: an umbrella term including heterogeneous subpopulations. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013;10:371-80.
26. Poh CH, Gasiorowska A, Navarro-Rodriguez T, *et al.* Upper GI tract findings in patients with heartburn in whom proton pump inhibitor treatment failed versus those not receiving antireflux treatment. *Gastrointest Endosc.* 2010;71:28-34.
27. Rex DK, Cummings OW, Shaw M, *et al.* Screening for Barrett's esophagus in colonoscopy patients with and without heartburn. *Gastroenterology.* 2003;125:1670-7.
28. Lundell LR, Dent J, Bennett JR, *et al.* Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut.* 1999;45:172-80.
29. Akdamar K, Ertan A, Agrawal NM, *et al.* Upper gastrointestinal endoscopy in normal asymptomatic volunteers. *Gastrointest Endosc.* 1986;32:78-80.
30. Takashima T, Iwakiri R, Sakata Y, *et al.* Endoscopic reflux esophagitis and *Helicobacter pylori* infection in young healthy Japanese volunteers. *Digestion.* 2012;86:55-8.
31. Nasseri-Moghaddam S, Razjouyan H, Nouraei M, *et al.* Inter- and intra-observer variability of the Los Angeles classification: a reassessment. *Arch Iran Med.* 2007;10:48-53.
32. Pandolfino JE, Vakil NB, Kahrilas PJ. Comparison of inter- and intraobserver consistency for grading of esophagitis by expert and trainee endoscopists. *Gastrointest Endosc.* 2002;56:639-43.
33. Savarino E, de Bortoli N, De Cassan C, *et al.* The natural history of gastro-esophageal reflux disease: a comprehensive review. *Dis Esophagus.* 2017;30:1-9.
34. Wiener GJ, Morgan TM, Copper JB, *et al.* Ambulatory 24-hour esophageal pH monitoring. Reproducibility and variability of pH parameters. *Dig Dis Sci.* 1988;33:1127-33.
35. de Bortoli N, Martinucci I, Savarino E, *et al.* Proton pump inhibitor responders who are not confirmed as GERD patients with impedance and pH monitoring: who are they? *Neurogastroenterol Motil.* 2014;26:28-35.
36. Wang AJ, Wang H, Xu L, *et al.* Predictors of clinical response of acid suppression in Chinese patients with gastroesophageal reflux disease. *Dig Liver Dis.* 2013;45:296-300.
37. Ribolsi M, Savarino E, De Bortoli N, *et al.* Reflux pattern and role of impedance-pH variables in predicting PPI response in patients with suspected GERD-related chronic cough. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;40:966-73.
38. Francis DO, Goutte M, Slaughter JC, *et al.* Traditional reflux parameters and not impedance monitoring predict outcome after fundoplication in extraesophageal reflux. *Laryngoscope.* 2011;121:1902-9.
39. Patel A, Sayuk GS, Gyawali CP. Acid-based parameters on pH-impedance testing predict symptom improvement with medical management better than impedance parameters. *Am J Gastroenterol.* 2014;109:836-44.
40. Patel A, Sayuk GS, Gyawali CP. Parameters on esophageal pH-impedance monitoring that predict outcomes of patients with gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13:884-91.
41. Roman S, Gyawali CP, Savarino E, *et al.* Ambulatory reflux monitoring for diagnosis of gastro-esophageal reflux disease: Update of the Porto consensus and recommendations from an international consensus group. *Neurogastroenterol Motil.* 2017;29:1-15.
42. Smout AJ, Breedijk M, van der Zouw C, *et al.* Physiological gastroesophageal reflux and esophageal motor activity studied with a new system for 24-hour recording and automated analysis. *Dig Dis Sci.* 1989;34:372-8.
43. Richter JE, Bradley LA, DeMeester TR, *et al.* Normal 24-hr ambulatory esophageal pH values. Influence of study center, pH electrode, age, and gender. *Dig Dis Sci.* 1992;37:849-56.
44. Zerbib F, des Varannes SB, Roman S, *et al.* Normal values and day-to-day variability of 24-h ambulatory oesophageal impedance-pH monitoring in a Belgian-French cohort of healthy subjects. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22:1011-21.
45. Rengarajan A, Savarino E, Della Coletta M, *et al.* Mean Nocturnal Baseline Impedance Correlates With Symptom Outcome When Acid Exposure Time Is Inconclusive on Esophageal Reflux Monitoring. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18:589-95.
46. Patel A, Wang D, Sainani N, *et al.* Distal mean nocturnal baseline impedance on pH-impedance monitoring predicts reflux burden and symptomatic outcome in gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;44:890-8.
47. Ribolsi M, Frazzoni M, Marabotto E, *et al.* Novel impedance-pH parameters are associated with proton pump inhibitor response in patients with inconclusive diagnosis of gastro-oesophageal reflux disease according to Lyon Consensus. *Aliment Pharmacol Ther.* 2021;54:412-8.
48. Gyawali CP, Tutuian R, Zerbib F, *et al.* Value of pH Impedance Monitoring While on Twice-Daily Proton Pump Inhibitor Therapy to Identify Need for Escalation of Reflux Management. *Gastroenterology.* 2021;161:1412-22.

Actualización en la fisiopatología de la enfermedad por reflujo gastroesofágico

Julieta Argüero¹  · Daniel Sifrim² 

¹ Sección Neurogastroenterología. Servicio de Gastroenterología. Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina.

² Unidad de Fisiología Gastrointestinal. Barts and The London School of Medicine and Dentistry, Queen Mary University of London. Londres, Reino Unido.

Acta Gastroenterol Latinoam 2022;52(2):135-152

Recibido: 11/05/2022 / Aceptado: 16/06/2022 / Publicado online: 27/06/2022 / <https://doi.org/10.52787/agl.v52i2.212>

Resumen

La fisiopatología de la enfermedad por reflujo gastroesofágico es multifactorial. Los eventos involucrados se inician en el estómago y, en forma ascendente, afectan la unión gastroesofágica y el esófago. Las características del material refluído impactarán en la magnitud del daño mucoso y en la percepción sintomática. Existen mecanismos defensivos y factores agresores, que son determinantes de la enfermedad. La intensidad con la que se perciben los síntomas es variable en cada individuo y está determinada por una combinación de mecanismos modulados por el sistema nervioso central y periférico, y factores psicológicos como la hipervigilancia. Las alteraciones en el aclaramiento esofágico junto con el tipo de material refluído probablemente sean los mayores determinantes para el desarrollo de una enfermedad de tipo erosiva, mientras que la sensibilidad de la mucosa lo sea para la

percepción sintomática. El desarrollo de la enfermedad por reflujo gastroesofágico es el producto de un desbalance entre los factores mencionados anteriormente. Entender cuál es el mecanismo fisiopatológico predominante permite ofrecer al paciente el mejor tratamiento disponible.

Palabras claves. Enfermedad por reflujo gastroesofágico, unión gastroesofágica, esfínter esofágico inferior, mucosa esofágica, percepción sintomática.

Update on the Physiopathology of Gastroesophageal Reflux Disease

Summary

The pathophysiology of gastroesophageal reflux disease is multifactorial. The events involved begin in the stomach and, ascending, affect the gastroesophageal junction and the esophagus. The characteristics of the refluxed material will impact the magnitude of the mucosal damage and the symptomatic perception. There are defensive mechanisms and aggressor factors, which are determinants of the disease. The intensity with which symptoms are perceived is variable in each individual and is determined by a combination of mechanisms modulated by the central and peripheral nervous system, and psychological factors such as hypervigilance. Alterations in esophageal clearance together with the type of refluxed material are probably the major determinants of an erosive reflux disease, while mucosal sensitivity is for symptomatic perception. The development of gastroesophageal reflux disease is the product of an imbalance between the

Correspondencia: Julieta Argüero
Correo electrónico: julieta.arguero@gmail.com

factors mentioned above. Understanding the predominant pathophysiological mechanism allows us to offer the patient the best available treatment.

Keywords. *Gastroesophageal reflux disease, gastroesophageal junction, lower esophageal sphincter, esophageal mucosa, symptomatic perception.*

Abreviaturas

ERGE: Enfermedad por reflujo gastroesofágico.

ERNE: Enfermedad por reflujo gastroesofágico no erosiva.

CD: Crura diafragmática.

UGE: Unión gastroesofágica.

EEI: Esfínter esofágico inferior.

RT-EII: Relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior.

RDGE: Reflujo biliar o duodeno-gastro-esofágico.

Introducción

La fisiopatología de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) es multifactorial. Los eventos involucrados se inician en el estómago y, en forma ascendente, afectan la unión gastroesofágica y el esófago. Las características del material refluído, en términos físico-químicos y de volumen, impactarán en la magnitud del daño mu-

coso y en la percepción sintomática. Mecanismos defensivos como la peristalsis esofágica primaria y secundaria, así como la capacidad neutralizante de la saliva, son determinantes del tiempo durante el cual el contenido refluído permanecerá en contacto con la mucosa esofágica.¹ Por otra parte, la integridad estructural de esta, ya sea macro o microscópica, juega un rol crítico para determinar la perpetuación del daño y la intensidad de la percepción sintomática. La intensidad con la que se perciben los síntomas es variable en cada individuo y está determinada por una combinación de mecanismos modulados por el sistema nervioso central y periférico, y factores psicológicos como la hipervigilancia. Las alteraciones en el depuramiento esofágico junto con el tipo de material refluído probablemente sean los mayores determinantes para el desarrollo de una enfermedad de tipo erosiva, mientras que la sensibilidad de la mucosa lo sea para la percepción sintomática.²

El desarrollo de la ERGE es el producto de un desbalance entre los factores mencionados anteriormente. Entender cuál es el mecanismo fisiopatológico predominante permite ofrecer al paciente el mejor tratamiento disponible.

El objetivo de esta revisión, es describir en forma detallada los mecanismos fisiopatológicos involucrados en la ERGE (Figura 1). Para ello, haremos hincapié en los factores que mencionamos en el siguiente esquema, por considerarlos determinantes de esta entidad.

Esquema.

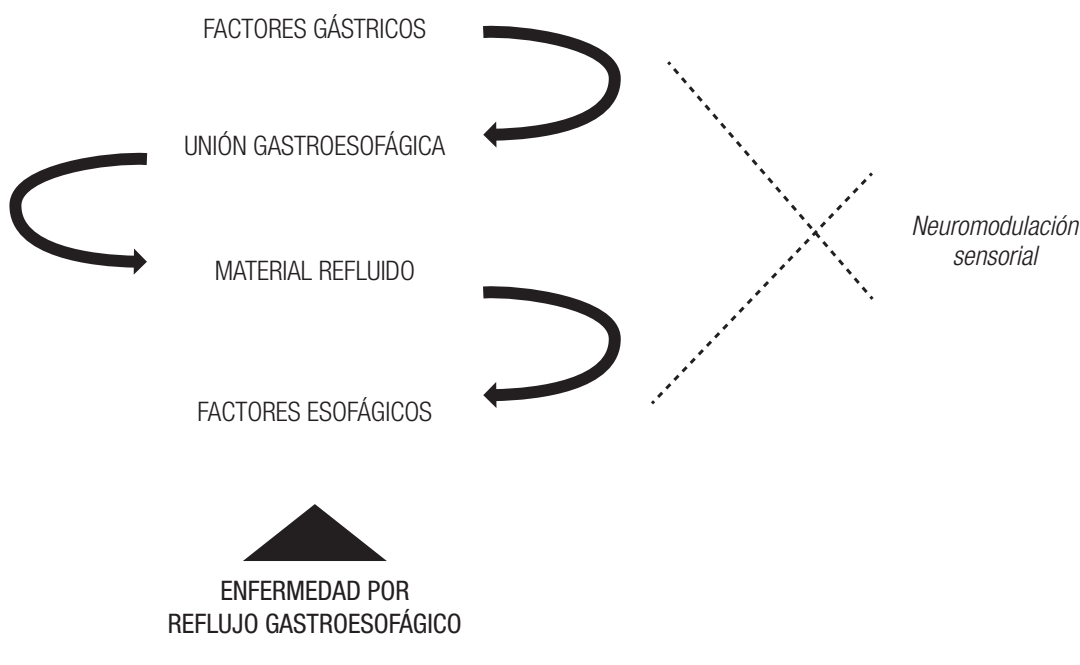
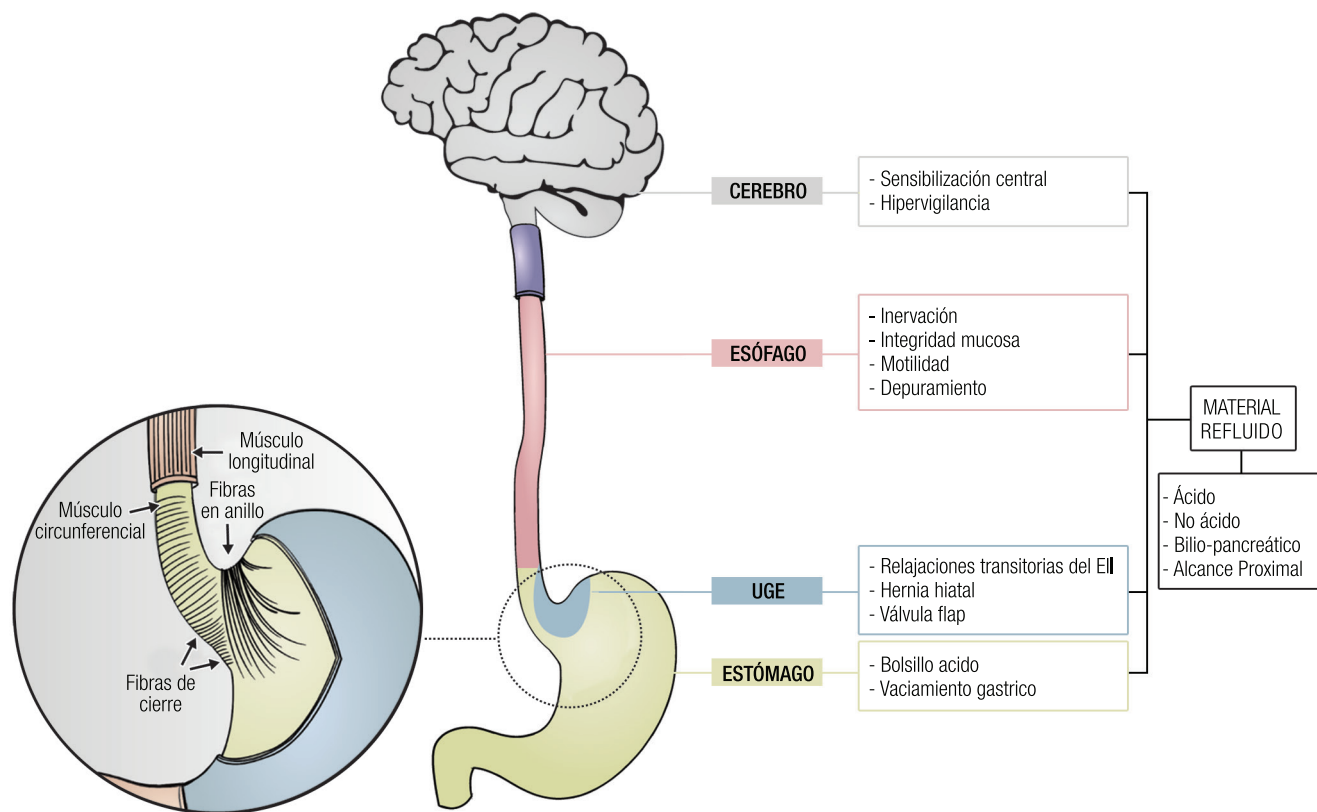


Figura 1. Principales mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad por reflujo gastroesofágico.



Factores gástricos

La mayor parte de los pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico no tienen un aumento significativo en el volumen de secreción ácida.³ Algunos de ellos pueden tener un aumento de la secreción basal de ácido⁴ o de aquella inducida por alimentos. Quizás, más importante que la secreción total de ácido secretada por el estómago, lo sea su localización en relación con la unión esófago-gástrica.⁵

Luego de la ingesta, la acidez gástrica es alcalinizada por los alimentos, lo cual genera una variabilidad del pH en las distintas áreas del estómago.⁶ Sin embargo, en un monitoreo de pH esófago-gástrico de 24 horas, el pH del contenido refluído mostró ser menor que el pH medido en la luz del cuerpo gástrico.⁷ En estudios realizados por Fletcher y col., se midió el pH intragástrico desde las áreas distales hasta las proximales y se demostró la presencia de un área de mayor acidez a nivel de la unión gastroesofágica (UGE) en la mayoría de los sujetos estudiados.⁸ Esta área escaparía de la amortiguación realizada por los alimentos y se denomina bolsillo ácido.^{8,9} Este “bolsillo” tiene una extensión de 2-3 cm e involucra al cardíaco y la unión escamo-columnar. Otros estudios con

monitoreo prolongado a través de la cápsula inalámbrica, en combinación con centellografía o resonancia magnética, han confirmado estos hallazgos en pacientes con ERGE y han caracterizado el “bolsillo ácido” así como su relación con el reflujo ácido.¹⁰ En personas con ERGE, la magnitud de este bolsillo es mayor en comparación con controles sanos y llega a extenderse 6 cm por encima de la unión escamo-columnar en pacientes con hernias hiales grandes.^{11,12} En un estudio en el que se compararon las características de este segmento en controles sanos vs. personas con ERGE, se mostró que, en los primeros, dicho segmento se encuentra contenido en sentido distal a la unión escamo-columnar. En cambio, en personas con reflujo, este segmento se extendió a través del cambio mucoso, inclusive por encima de este. Como esto ocurre aún con presiones normales del esfínter esofágico inferior (EEI), se ha propuesto que es más apropiado el término *film* más que “bolsillo”. Este concepto ayuda a explicar la propensión que posee la mucosa del esófago distal a las lesiones por reflujo.¹¹ Beaumont y col. demostraron que, en los pacientes con hernias hiales, el “bolsillo ácido” está más frecuentemente localizado dentro del saco herniario o sobre el diafragma. Esta posición supradiafragmática

predispone la ocurrencia de reflujos ácidos durante las relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior.¹³ Además, ha sido descrita la presencia de un “bolsillo biliar” alrededor de la unión gastroesofágica que, junto con el “bolsillo ácido”, contribuiría a la ocurrencia de reflujos, particularmente en los períodos posprandiales.¹⁴

Solo un 30% de los pacientes con ERGE tiene un vaciamiento gástrico alterado. Aún no ha sido claramente demostrado si existe una correlación lineal entre el retraso en el vaciamiento y la severidad del reflujo.^{13,15} Sin embargo, un vaciamiento gástrico retardado podría ser relevante en los episodios de reflujo que ocurren en el periodo posprandial. Cuando el vaciamiento gástrico está retardado, los episodios de reflujo tienen una mayor extensión proximal. Ha sido descrita la alteración en la acomodación gástrica ante la llegada de alimento y una relajación prolongada del fundus en pacientes con ERGE.^{16,17} Ambos fenómenos podrían influir en el volumen del contenido y en la presión fúndica posprandial, e incidir en la tasa de relajaciones transitorias del EEI (RT-EEI) inducidas por este mecanismo.¹⁸

Unión gastroesofágica

La unión gastroesofágica es una estructura anatómica compleja que constituye una unidad funcional al actuar como barrera antirreflujo. Está formado por una zona de alta presión localizada entre el estómago y el esófago, compuesta fundamentalmente por el EEI, la crura diafragmática (CD) y la válvula “flap”, un entrecruzamiento de estructuras formado por el ligamento freno esofágico y fibras anulares del cardias gástrico. Su rol es crucial en la fisiopatología de la ERGE.¹⁹

Existen tres mecanismos principales, que involucran la unión gastroesofágica, en la fisiopatología del reflujo: las RT-EEI, la presión disminuida en forma basal del EEI o la presencia de alguna alteración anatómica a nivel del UGE como, por ejemplo, una hernia hiatal por deslizamiento. En pacientes con otros factores predisponentes, como enfermedades del tejido conectivo o luego de una miotomía por acalasia, el reflujo puede ocurrir sin cambios en las presiones gástricas o del EEI.²⁰

Relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior

Las RT-EEI son relajaciones no inducidas por degluciones; por lo tanto, no están asociadas con una onda peristáltica. Están asociadas a la inhibición de la contracción del diafragma y a un acortamiento significativo del cuerpo esofágico, debido a la contracción de la capa muscular longitudinal de este órgano. Esta contracción puede contribuir con la apertura del EEI y predisponer a un episodio de reflujo. Se caracterizan por persistir durante

más tiempo (> 10 segundos) en comparación con aquellas inducidas por degluciones.²¹ Este fenómeno ocurre, en proporciones similares, tanto en personas con ERGE como en sujetos sanos. La mayoría de ellas se concentran en las primeras dos horas después de la ingesta. Sin embargo, en los sujetos sanos, solo el 30% se asocian a episodios de reflujo ácido, en comparación con los pacientes con ERGE, en quienes esta asociación ocurre en el 65% de los casos.^{21,22} Estudios con manometría esofágica ambulatoria prolongada han mostrado que la mayoría de los episodios de reflujo en personas sanas y con esofagitis leves ocurren en el contexto de RT-EEI.²³ En los casos de esofagitis severas y hernias hiatales, si bien se observan reflujos durante las RT-EEI, una mayor proporción de los episodios se presentan asociados a presiones basales bajas del EEI y a relajaciones inducidas por degluciones.²⁰

Durante una RT-EEI no se observa reflujo en forma continua, lo que indica que debe haber otro mecanismo involucrado. En un 15-20% de los casos se observó un aumento de la presión intraabdominal. Las maniobras de esfuerzo incrementan la probabilidad de ocurrencia de un reflujo durante una RT-EEI, pero su prevalencia no es mayor en los pacientes con ERGE.^{24,25}

El principal gatillo para que ocurra una RT-EEI es la distensión gástrica, inducida generalmente por los alimentos. Esto genera un estímulo aferente al sistema nervioso central que induce a una descarga vagal eferente, con la consecuente liberación de óxido nítrico, el principal neurotransmisor encargado de la relajación del EEI. Mittal y cols. sugirieron que las neuronas motoras a nivel de la unión gastroesofágica serían sensibles a estímulos mecánicos locales, dando como resultado también la liberación de óxido nítrico al ser estimuladas. Según este grupo, una secuencia posible de eventos durante una RT-EEI podría involucrar una contracción fuerte del músculo longitudinal del esófago, con el consecuente acortamiento, que provocaría un movimiento axial y estiramiento neuronal del plexo mientérico del EEI.²⁶

Presión basal del esfínter esofágico inferior

El EEI, constituido por músculo liso, posee una presión basal que varía a lo largo del día. Es mayor en posición supina y se produce una relajación significativa en los períodos posprandiales. También varía según la etapa del complejo motor migratorio, dado que aumenta durante la fase 3 de dicho complejo. La presión basal puede verse afectada por la presión intraabdominal, la distensión gástrica y la concentración de péptidos, hormonas, alimentos y ciertos medicamentos. Los pacientes con ERGE tienen una presión basal media del EEI más baja que los controles sanos, aún cuando esta se encuen-

tra dentro del rango de normalidad (10-20 mmHg). Un subgrupo de pacientes, en general con lesiones erosivas en la mucosa esofágica, suelen tener presiones aún más bajas, por debajo de 10 mmHg.²⁷

Estructura de la unión gastroesofágica y sus alteraciones

En condiciones normales, el EEI y la CD se encuentran superpuestos. Registros de electromiografía permiten distinguir la contribución que cada una de estas estructuras ejerce de manera individual a la barrera antirreflujo. Durante un ciclo respiratorio normal, el gradiente de presión entre el estómago y el esófago cambia durante la inspiración y la espiración. Durante la espiración, la presión aumenta levemente en el esófago y prácticamente no varía en el estómago. Por lo tanto, aunque el gradiente sea bajo, la presión del EEI es suficiente para evitar un episodio de reflujo. Durante la inspiración, sin embargo, la presión intragástrica aumenta y la presión intraesofágica disminuye. En consecuencia, el gradiente es mayor y la presión del EEI debe aumentar para evitar un episodio de reflujo. Durante una inspiración profunda, durante una maniobra de esfuerzo o durante un episodio de tos, el gradiente entre el estómago y el esófago puede aumentar hasta 100 mmHg. Normalmente, en esta situación no suele haber reflujo, gracias a una contracción potente de la CD, que induce un aumento de presión de la CD de hasta 150 mmHg.²⁸ Bajo situaciones de presiones bajas del EEI, por ejemplo, durante el consumo de fármacos anticolinérgicos o durante una RT-EEI, el reflujo gastroesofágico ocurre solo si la actividad de la CD se encuentra inhibida.²⁹

La parte más distal de la barrera antirreflujo depende de un pliegue a nivel gástrico, llamado válvula flap, formado por la oposición de fibras anulares y de cierre de nivel del cardias. El ligamento freno-esofágico y las fibras anulares gástricas contribuyen a mantener la posición del EEI al mismo nivel que el CD.^{29,30} Es importante la evaluación, a través de la clasificación de Hill, del fondo gástrico y de la unión gastroesofágica durante una videoendoscopia digestiva alta, en retroversoflexión. Esta clasificación permite realizar una descripción objetiva, que facilita la compresión y otorga calidad a un informe endoscópico. Establece cuatro categorías: *tipo I (normal)*, pliegue cerrado alrededor del endoscopio con 3-4 cm de extensión hacia la curvatura menor; *tipo II*, pliegue menos marcado que durante la inspiración que permite la formación de un espacio entre este y el endoscopio; *tipo III*, no existe prácticamente pliegue y se observa la presencia constante de un espacio entre este y el endoscopio, cuyo

calibre es mayor que el del instrumento; *tipo IV* (hernia hiatal), espacio entre el endoscopio y la impresión hiatal que no permite la identificación de la válvula.³¹

Una hernia hiatal es una separación entre el EEI y la CD, que predispone a la ocurrencia de reflujo por debilitar la barrera gastroesofágica. La CD sufre un desplazamiento axial y una disrupción radial por la atrofia, secundaria a la dilatación del hiato. Las hernias de mayor tamaño (> 2 cm) causan un ensanchamiento del hiato esofágico que altera la función de esfínter de la CD.³² La contracción de la CD durante la inspiración, en los pacientes con hernias, genera una compartimentalización del estómago, entre el EEI y el diafragma, que aumenta la probabilidad de que se produzca un episodio de reflujo. Este mecanismo es más claro en los pacientes que tienen un bolsillo ácido dentro de la hernia. Una disminución de la presión en el EEI facilita el ascenso del contenido herniario al esófago. Además, la motilidad del cuerpo del esófago, así como la capacidad de depuramiento, se encuentran alteradas en pacientes con hernias hiales no reductibles.³³

El vaciamiento y depuramiento esofágico pueden verse afectados por una hernia de hiato. Estudios con gammagrafía, radiología y pH-impedanciometría describieron un fenómeno denominado re-reflujo, que está dado por el reflujo de líquido dentro del saco herniario que se produce durante una deglución. Esto es particularmente importante en los pacientes con hernias irreductibles.^{34,35}

Los factores que incrementan la presión intraabdominal son predisponentes para alterar la estructura de la UGE. La obesidad, por ejemplo, es uno de los factores de riesgo más importantes para padecer ERGE y sus complicaciones.³⁶ El índice cintura-cadera es más importante que el índice de masa corporal para estimar el riesgo.¹⁹

Tono del cuerpo esofágico

Si bien el cuerpo esofágico no forma parte de la unión gastroesofágica, su correcta motilidad contribuye a la barrera antirreflujo. Cualquiera sea el mecanismo por el cual el material gástrico atraviesa esta estructura, tiene que vencer la fuerza de gravedad, así como la resistencia que oponga el cuerpo del esófago. En estudios realizados con baróstatos, se ha demostrado la presencia de un tono basal colinérgico^{33,37} que se encuentra francamente alterado en los pacientes con esofagitis severas y aperistalsis. Durante una RT-EEI, no solo se relaja el EEI, sino también el cuerpo esofágico.^{33,37,38}

En sujetos sanos, no hay inhibición o, incluso, hay contracción del cuerpo esofágico luego de un episodio de reflujo ácido, que probablemente prevenga que el bolo

ácido ascienda. En pacientes con ERGE, la entrada de ácido al esófago suele inhibir la motilidad del cuerpo esofágico.³⁹

Estos hallazgos sugieren que el tono del cuerpo esofágico puede jugar un rol importante como mecanismo antirreflujo e influenciar en el alcance proximal de este.⁴⁰

Material refluído

El material refluído contiene agentes que pueden ser nocivos para la mucosa esofágica. Es producido fundamentalmente en el estómago; en consecuencia, está compuesto principalmente por ácido clorhídrico y pepsina. Sin embargo, puede contener además ácidos biliares y enzimas pancreáticas, que se entremezclan con el jugo gástrico principalmente por la noche y en los períodos posprandiales, como producto del reflujo transpilórico. El contenido que alcanza el esófago puede ser ácido (pH < 4), débilmente ácido (pH 4-6) o no ácido (pH > 6). Además, su consistencia puede ser líquida o una mezcla de gas y líquido.^{40,41}

Reflujo ácido

En comparación con sujetos sanos, los pacientes con ERGE tienen una tasa mayor de reflujo ácido líquido puro. La importancia del reflujo ácido en el desarrollo de la pirosis y la esofagitis no es un punto de discusión. Una mayor exposición del esófago al ácido se correlaciona con la severidad del daño de la mucosa esofágica.^{42,43} Estudios realizados con pH-metría inalámbrica de 48 horas confirman lo mencionado anteriormente.⁴⁴ Otros estudios han demostrado correlación entre la severidad de los síntomas y la acidez del contenido refluído. La relación entre el pH y la generación de pirosis fue analizada por Smith y col., que mostraron que un pH por encima de 4 es capaz de producir síntomas en forma más tardía.⁴⁵

En un estudio con pH-impedanciometría, Brede-noord y col. demostraron que es más probable que se produzca pirosis y regurgitación cuando la caída de pH es prolongada, el contenido refluído llega al esófago proximal y el depuramiento esofágico se encuentra retardado. Una observación importante de este estudio fue que la suma de períodos de exposición al ácido en forma previa produce la sensibilización de la mucosa a una nueva exposición, lo que genera un estado de hipersensibilidad.⁴⁶

Reflujo no ácido

El advenimiento de la pH-impedanciometría permitió diagnosticar y estudiar la fisiopatología del reflujo débilmente ácido y no ácido, el cual está presente en pacientes con ERGE y en sujetos sanos. Este tipo de reflujo no parece estar involucrado en el daño mucoso. La pH-

impedanciometría ambulatoria sugiere que los pacientes con esofagitis moderada y severa tienen una tasa de reflujo débilmente ácido similar o levemente superior que los controles sanos. Además, la exposición del esófago distal al reflujo débilmente ácido es similar en pacientes con esofagitis que en pacientes con reflujo gastroesofágico no erosivo.⁴³

El reflujo no ácido puede provocar síntomas, particularmente regurgitación en pacientes con síntomas típicos de reflujo que se encuentran bajo tratamiento con inhibidores de la bomba de protones y, con menos frecuencia, pirosis y dolor de pecho.⁴⁷ Este tipo de reflujo puede estar asociado también a episodios de microaspiración en pacientes con desórdenes respiratorios, tanto adultos como niños.⁴⁸⁻⁴⁹ Además, el reflujo no ácido es prácticamente el único tipo de reflujo en bebés pequeños con alimentación frecuente.^{50,51}

Reflujo duodeno-gastro-esofágico

El reflujo débilmente ácido no es sinónimo de reflujo biliar o duodeno-gastro-esofágico (RDGE). Estudios con registros simultáneos de pH y espectrofotometría biliar con Bilitec® han mostrado que la mayoría de los eventos de RDGE ocurren en un entorno ácido (pH < 4).⁵² Es probable que el reflujo biliar represente solo entre el 10-15% del reflujo débilmente ácido y no ácido. Un estudio que usó en forma simultánea Bilitec® e impedanciometría mostró una falta de correlación entre el porcentaje de tiempo de absorción de bilirrubina y los parámetros que indican la presencia de reflujo débilmente ácido y no ácido.⁵³

Estudios con Bilitec® han mostrado un gradiente creciente de reflujo biliar ácido y no ácido en controles sanos, en pacientes con esofagitis, con máximos valores en pacientes con esófago de Barrett.⁵⁴ La perfusión con soluciones no ácidas, que contienen ácidos biliares, pueden provocar pirosis.⁵⁵ La exposición de la mucosa del esófago de conejo a soluciones débilmente ácidas que contienen ácidos biliares, situación similar a lo que sucede en los pacientes que consumen IBP, incrementan la permeabilidad de la mucosa y la dilatación de los espacios intercelulares, uno de los mecanismos fisiopatológicos propuestos para explicar la sensación de pirosis.⁵⁶ Un estudio de Tack y col. sugirió un posible rol del reflujo biliar en pacientes con síntomas refractarios a inhibidores de bomba; sin embargo, otro estudio mostró la presencia de reflujo biliar en un 82% de los respondedores a IBP vs. 67% en los no respondedores, lo que sugiere un BP.²⁸

Reflujo gaseoso

La monitorización del reflujo con pH-impedanciometría permite la detección y el seguimiento del movimien-

to del gas intraesofágico, tanto en dirección anterógrada como en dirección retrógrada, es decir, durante la aerofagia y los eructos. El reflujo gastroesofágico puede estar asociado a la presencia de gas. El gas en el contenido refluído incrementa la percepción de los episodios de reflujo, particularmente en pacientes con reflujo no erosivo.⁵⁹ El monitoreo con impedancia ha identificado dos tipos de eructos, supragástricos (ESG) y gástricos (EG).⁶⁰ En los ESG, el aire entra y sale del esófago rápidamente sin alcanzar el estómago y son detectados frecuentemente en pacientes con síntomas de reflujo,⁶¹ y en algunos de estos pacientes están asociados a la aparición de reflujo ácido.⁶² Los EG ocurren durante las relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior y están frecuentemente asociados a reflujo de líquidos, de tipo ácido y no ácido. Este tipo de reflujo está aumentado en pacientes con excesiva aerofagia durante las comidas.⁶³

Volumen, extensión proximal y distensión esofágica

El volumen de reflujo puede afectar su distribución dentro de la luz del esófago, así como el grado de distensión de dicho órgano. Hasta el momento, no es posible estimar el volumen de un episodio de reflujo. Sin embargo, la extensión proximal de un episodio de reflujo, que puede evaluarse en un registro de impedanciometría, puede considerarse como un indicador indirecto de este. Estudios de pH-impedanciometría con múltiples sensores han mostrado que los episodios sintomáticos de reflujo están producidos por episodios más prolongados que alcanzan más frecuentemente el esófago proximal, en comparación con los reflujo no asociados a síntomas.⁶⁸⁻⁷⁰ Además, la magnitud de la caída del pH es mayor, el nadir del pH es menor y la depuración del volumen y del ácido son más prolongados en los episodios de reflujo sintomático. Un hecho interesante es que los episodios de reflujo asociados con regurgitación tienen una extensión más proximal que los asociados a pirosis.⁴⁹

La hipersensibilidad del esófago proximal es más pronunciada en los pacientes con reflujo no erosivo que en los pacientes con esofagitis. La distensión esofágica es un determinante crítico en la percepción sintomática, particularmente en los pacientes con ERGE refractario.⁷¹ En un estudio que utilizó pH-impedancia y ultrasonido de alta frecuencia, se comparó la distensión esofágica inducida por reflujo antes y durante el tratamiento con IBP. La supresión ácida no influyó en la magnitud de la distensión esofágica inducida por reflujo. Los eventos de reflujo no ácidos, producto del tratamiento con IBP, indujeron un grado de distensión esofágica similar a los eventos de reflujo ácidos previos al tratamiento.⁷² Estos datos sugie-

ren que los síntomas pueden estar afectados por la distensión esofágica junto con el grado de acidez.

Aclaramiento de volumen

El vaciamiento esofágico luego de un episodio de reflujo se da como consecuencia de la presión de gravedad y de las peristalsis, primaria y secundaria. El efecto de la falta de gravedad cobra mayor importancia en el decúbito supino, en los bebés pequeños y en las personas que requieren estar recostadas por alguna condición particular. Casi el 50% de los pacientes con ERGE tienen el mecanismo de depuramiento de ácido esofágico enlentecido. La efectividad de la onda peristáltica ha demostrado ser crítica en este proceso. La fuerza de contracción mínima efectiva para el aclaramiento esofágico es de aproximadamente 30 mmHg. Por encima de ese umbral, el transporte de líquidos no se ve afectado por la amplitud o la duración de las contracciones.⁷³ Otro factor relevante es la integridad de la secuencia peristáltica. Una onda fragmentada está asociada con un depuramiento del bolo deficitario.⁷⁴⁻⁷⁵ La prevalencia de dismotilidad esofágica va desde un 20% en pacientes con enfermedad por reflujo no erosivo, hasta un 48% en pacientes con esofagitis severa.⁷⁶⁻⁷⁸ Una peristalsis anómala afecta en forma directa el depuramiento esofágico, sobre todo en los períodos en decúbito supino.⁷⁹

La peristalsis secundaria es aquella que se produce en ausencia de una deglución. Cobra importancia durante el sueño, cuando la tasa de ondas primarias es reducida, y se ve alterada en los pacientes con ERGE, en particular, en respuesta a la distensión esofágica con aire o agua.⁸⁰

Aún se encuentra bajo debate si la anomalía en la peristalsis primaria es causa o consecuencia de la injuria producida por el material refluído. Estudios que comparan la peristalsis esofágica y la función del EEI, antes y después de la curación mucosa por una esofagitis, no han podido demostrar una mejoría significativa en la contractilidad luego del tratamiento.⁸¹⁻⁸²

Los eventos de reflujo gastroesofágico son seguidos inmediatamente por un reflejo que desencadena el peristaltismo inducido por deglución y/o una onda peristáltica secundaria. El efecto de aclaramiento de la actividad peristáltica mencionada anteriormente puede medirse como cambios en la impedancia posterior al reflujo. El índice de ondas peristálticas posteriores a unas degluciones después del reflujo, PSPW (del inglés: *post-reflux swallow-induced peristaltic wave*), ha sido diseñado para evaluar las capacidades de depuramiento esofágico en los distintos fenotipos de ERGE. En pacientes con esofagitis y reflujo no erosivo, el índice PSPW es significativamente más bajo que en sujetos sanos o con pirosis funcional.⁸³⁻⁸⁴

Aclaramiento químico

Luego del aclaramiento de volumen dado por una onda peristáltica, la mucosa del esófago distal aún permanece ácida. Se necesitan varios tragos para lograr que el pH supere los 4 puntos. Este proceso, denominado depuramiento químico, está dado por la llegada de la saliva y se debe a la presencia de bicarbonato.⁸⁵ La llegada de saliva al esófago distal no requiere una peristalsis intacta. Las contracciones faríngeas y del esófago proximal son suficientes para que la saliva alcance el esófago distal, tanto en posición de pie como en decúbito supino.⁸⁶ La xerostomía crónica y el síndrome de Sjögren, por ejemplo, son condiciones en las que se encuentra alterado el depuramiento químico, y este mecanismo es una de las razones por las que estos pacientes presentan una predisposición a tener esofagitis.⁸⁷⁻⁸⁸ El consumo de ciertos fármacos y la edad avanzada son otras causas frecuentes de xerostomía.⁸⁹

Aclaramiento esofágico post-reflujo

La duración de la exposición de la mucosa esofágica al reflujo depende de la efectividad de los mecanismos de depuramiento esofágico. Entre ellos, se encuentran la peristalsis, la salivación y la competencia del hiato diafragmático. Un aclaramiento retardado se correlaciona con la severidad de la esofagitis y la presencia de un esófago de Barrett. Este proceso involucra una primera etapa, que sucede en forma inmediata y está dada por la contracción peristáltica del cuerpo esofágico que produce el aclaramiento de la mayor parte del volumen del material refluído; y una segunda etapa, conocida como aclaramiento químico, que está dada por la llegada del bicarbonato de la saliva con los sucesivos tragos.⁸⁵ Tanto el depuramiento del bolo esofágico como el aclaramiento químico del ácido pueden ser medidos a través de una pH-impedanciometría.⁹⁰

Factores esofágicos

Una vez que el reflujo alcanza el esófago, si el mecanismo de depuramiento se encuentra alterado, la mucosa esofágica queda expuesta al contenido luminal, compuesto por ácido gástrico, enzimas (gástricas, pancreáticas e intestinales) y ácidos biliares. La duración de la exposición y la indemnidad de los mecanismos defensivos de la mucosa esofágica son determinantes de la severidad del daño. El epitelio escamoso estratificado de la mucosa esofágica forma usualmente uniones estrechas que generan una barrera de protección contra las noxas que se encuentran en el contenido refluído. Cualquier disrupción de esta barrera contribuirá a la aparición de síntomas inducidos por reflujo.

Enfermedad por reflujo erosiva

La esofagitis por reflujo se define como la presencia de erosiones en la mucosa del esófago distal, visibles durante una endoscopia digestiva alta. Históricamente, se ha asumido que las erosiones se producen por una quemadura ácida en la que las células epiteliales escamosas del esófago se dañan por los efectos cáusticos del ácido gástrico refluído. La muerte celular producida por el ácido inicia una respuesta inflamatoria aguda de tipo granulocítica que comienza en el epitelio y progresa hacia la lámina propia, con la consecuente ulceración hacia la submucosa. La pérdida de células de la superficie esofágica estimula la hiperplasia de las células basales, constituyendo un rasgo histológico característico de la ERGE.⁹¹

Más recientemente, se ha cuestionado la teoría de la quemadura ácida como causa de la esofagitis. En un estudio sobre progresión histológica de la ERGE en un modelo de rata, se mostró que la esofagitis comienza con la infiltración de linfocitos T en la submucosa, antes de que se produzca la muerte de las células epiteliales. Esta infiltración se extiende luego a la lámina propia y al epitelio del esófago. En estudios *in vitro* se mostró que el ácido y las sales biliares estimulan la secreción epitelial de citoquinas proinflamatorias como la IL-8. Estos hallazgos sugirieron que el jugo gástrico refluído no genera la muerte de las células en forma directa, sino que las estimula para generar una reacción inflamatoria, quimiotáctica de linfocitos T y de otras células de la inflamación, que finalmente termina dañando la mucosa.⁹² Un estudio reciente del mismo grupo evaluó esta hipótesis de que la esofagitis por reflujo se desarrolle como una lesión mediada por citoquinas inflamatorias más que por daño directo del ácido. En 12 pacientes con esofagitis por reflujo curados con tratamiento con IBP, se interrumpió el tratamiento, lo que indujo la reaparición de la esofagitis. Se analizó la histología esofágica a las semanas 1 y 2 posteriores a la suspensión del tratamiento y se vio que todos los pacientes habían vuelto a desarrollar esofagitis con una respuesta inflamatoria con linfocitos T predominantemente a nivel de las células basales del epitelio, acompañada de una hiperplasia a dicho nivel en respuesta a la pérdida de las células de las capas más superficiales.^{91,93} Si bien está demostrado el efecto antiinflamatorio de los IBP, lo mencionado anteriormente podría cambiar el paradigma de tratamiento de la ERGE hacia tratamientos antiinflamatorios más que antiácidos.

Enfermedad por reflujo no erosiva

Los síntomas típicos de reflujo, pirosis y regurgitación pueden ocurrir en presencia o ausencia de daño muco-

so. Un 50-70% de los pacientes con ERGE tienen una endoscopia normal, por lo que se los clasifica como una enfermedad por reflujo no erosivo (ERNE).⁹⁴⁻⁹⁵

El consenso de Roma subdivide a los pacientes en esofagitis erosiva, ERNE (mucosa esofágica endoscópicamente normal, con tiempo total de exposición al ácido alterado en la pH-metría), hipersensibilidad al reflujo (mucosa esofágica endoscópicamente normal, con tiempo total de exposición al ácido normal en la pH-metría, pero con asociación sintomática positiva) o pirosis funcional (síntomas asociados a mucosa esofágica endoscópicamente normal, con tiempo total de exposición al ácido normal en la pH-metría, sin asociación sintomática positiva). Todos, salvo la pirosis funcional, se encuentran bajo el espectro de la ERGE, dado que se considera que los síntomas son causados por el material gástrico que refluye hacia el esófago. La ERNE es el fenotipo más frecuente en la práctica clínica y su manejo puede ser más difícil que la enfermedad erosiva.⁹⁵⁻⁹⁶

Contrariamente a la apariencia endoscópica normal de la mucosa esofágica en los pacientes con ERNE, se observan alteraciones microscópicas que alteran la integridad de la barrera mucosa. Esto ha sido demostrado en estudios morfológicos y funcionales, que indican una dilatación de los espacios intercelulares evaluados en la anatomía patológica.⁹⁷ Esta anomalía histológica no es específica de los pacientes con ERNE, pero está en relación con la exposición de la mucosa esofágica frente al ácido, dado que se resuelve con el tratamiento con IBP.⁹⁸

Existen estudios funcionales que confirman el deterioro de la integridad de la mucosa esofágica en pacientes con ERNE. Estos estudios se han realizado tanto *in vitro* -en biopsias esofágicas- como *in vivo* -a través de la impedancia basal nocturna medida por una pH-impedanciometría-. La impedancia basal es una medida indirecta de la integridad mucosa. Se ha demostrado una media de impedancia basal nocturna más baja en los pacientes con ERNE que en los pacientes con pirosis funcional. Además, se observa una mayor sensibilidad al ácido en los pacientes con una impedancia basal más baja. Las mediciones de la resistencia eléctrica transepitelial, una medida de la permeabilidad paracelular a iones, ya sea en secciones de tejidos o en biopsias, es usada para estudiar la función de la barrera esofágica. Cuando la mucosa se encuentra expuesta a soluciones con ácidos gástricos o biliares, la resistencia cae y la magnitud de dicha caída se correlaciona con la presencia de dilataciones intercelulares y con la permeabilidad a moléculas pequeñas, como la fluoresceína.⁹⁹⁻¹⁰⁰

A nivel molecular, la integridad mucosa depende de complejos de unión apical intacta. Una función correc-

ta de estos complejos previene la difusión del contenido luminal a las células y a través de los espacios intercelulares. Las uniones estrechas y las uniones adherentes son componentes que integran los complejos de unión apicales que están integrados por varias proteínas, tales como: claudinas y ocludinas en las uniones estrechas, y cadherinas en las uniones adherentes. Su correcta función puede reducir en gran medida la difusión de iones para celulares. La alteración en la conformación de alguna de estas proteínas podría estar involucrada en el aumento de permeabilidad de la barrera. Se ha demostrado que existe una mayor permeabilidad en asociación con la escisión de la E-cadherina en pacientes con ERNE.¹⁰¹

Sensibilidad e hipersensibilidad esofágica

Durante el monitoreo del reflujo, la mayoría de los episodios no son percibidos por los pacientes. Existe una variabilidad interpersonal importante en cuanto a la percepción sintomática, lo que sugiere la presencia de diferentes umbrales de sensibilidad esofágica. Algunos pacientes sin ERGE perciben de manera intensa los episodios de reflujo considerados fisiológicos. Esta situación ha sido denominada sensibilidad esofágica al ácido.¹⁰²

En contraparte, otros pacientes, particularmente aquellos con estenosis péptica o esófago de Barrett, tienen un umbral mayor de sensibilidad esofágica y desarrollan lesiones graves, con síntomas leves o incluso sin síntomas. Los mecanismos que se encuentran detrás de esta variabilidad aún se están estudiando.¹⁰³

La manifestación de los síntomas es consecuencia de la interacción entre el estímulo esofágico dado por el contenido endoluminal, la activación de nociceptores de fibras aferentes nociceptivas y el procesamiento a nivel central. La instilación de una sustancia ácida en el esófago es capaz de reproducir el síntoma pirosis, al igual que el reflujo. En muchos pacientes hay una relación temporal entre el ácido refluido y la sensación de pirosis. En otros pacientes, sin embargo, la relación temporal no es clara.⁴⁸

La nocicepción en el aparato digestivo está dada por dos circuitos de inervación extrínsecos y por uno intrínseco. La inervación extrínseca está formada por fibras nerviosas aferentes viscerales vagales y espinales, y ambos tipos tienen terminaciones nerviosas en todas las capas de la pared intestinal. Las neuronas de primer orden hacen sinapsis con las de segundo orden en el asta dorsal de la médula espinal, que ascienden a través de los tractos espino-reticular y espino-talámico hasta los núcleos reticulares y el tálamo. El último tracto transmite la sensación consciente, mientras que el primero activa principalmente respuestas inconscientes a la información sensorial visceral. Se postula que las fibras espinales constituyen el

sistema de inervación aferente más importante en la nocicepción visceral.¹⁰⁴ Sin embargo, las fibras aferentes vagales proyectadas desde el esófago también tienen su rol, dado que pueden ser excitadas por la presencia de ácido, muy probablemente debido a una acción directa sobre la inervación mucosa.¹⁰⁵

Los nervios aferentes vagales y espinales expresan canales de cationes que actúan como sensores de ácido a nivel molecular. Varios receptores pueden modular la sensibilidad al ácido. Los canales iónicos sensibles al ácido ASIC1, ASOC2 y ASIC3 están activados por ácido y, como tales, pueden estar involucrados en la nocicepción durante un evento de reflujo ácido.¹⁰⁶

Los receptores vaniloides de potencial receptor transitorio (TRPV, del inglés: *transient receptor potential vanilloid receptors*) también son receptores para la nocicepción esofágica inducida por ácido. TRVP1 y TRVP4, en particular, son capaces de activarse por una sustancia ácida.¹⁰⁷ Además del ácido, el calor y los vaniloides como la capsaicina, también puede excitar receptores TRPV1.¹⁰⁶

La activación de PAR2 sensibiliza el cultivo de células humanas de epitelio esofágico en medio ácido, en parte a través de la fosforilación de TRPV1. Esta podría ser una vía a través de la cual la activación de los mastocitos -por la liberación de triptasa activadora de PAR2- o el reflujo duodeno-gastro-esofágico -que contiene tripsina activadora de PAR2-, sensibilizan el esófago al ácido débil.¹⁰⁸

La hipersensibilidad esofágica al reflujo puede deberse a una transmisión sensorial excesiva de las vísceras al cerebro (sensibilización periférica), a un procesamiento central aberrante (sensibilización central) o a una combinación de ambos mecanismos. En la sensibilización periférica, existe un umbral reducido y una magnitud exagerada de la respuesta sensorial a un estímulo determinado. Esto generalmente se ve afectado por una lesión e inflamación local. Un ejemplo fácilmente identificable es el aumento de la sensibilidad de la piel en el área que rodea una quemadura. Los mediadores sensibilizantes pueden ser aminas, prostanoïdes, purinas, proteasas y citoquinas. Estos pueden actuar por activación directa de receptores acoplados a la apertura de canales iónicos en terminales nerviosas aferentes provocando despolarización y activación. La sensibilización periférica puede ser rápida y de corta duración, pero en el caso de una lesión o inflamación prolongada o repetitiva, son los cambios en la expresión genética los que conducen a una sensibilización periférica prolongada. El disparo repetitivo de señales nociceptivas desde la periferia es capaz de alterar la cantidad y el patrón de los neurotransmisores liberados desde las terminales nerviosas sensoriales en

la médula espinal y el cerebro y, por lo tanto, alterar el procesamiento central de la información sensorial visceral.¹⁰⁹ Tal sensibilización central puede contribuir a la hipersensibilidad visceral en el esófago. También es el mecanismo que se cree que subyace a la hiperalgesia secundaria, un fenómeno por el cual aumenta la capacidad de respuesta a los estímulos distantes del sitio de la lesión o inflamación. De hecho, se ha demostrado que los pacientes con ERNE no solo tienen una mayor sensibilidad del esófago,¹¹⁰ sino también aumento de la sensibilidad somática de la pared torácica. Esto sugiere que es probable que la sensibilización central desempeñe al menos un papel en la mecanosensibilidad al ácido en este subgrupo de pacientes.¹¹¹

Un componente final del dolor esofágico es a través de la modulación psico-neuro-inmune. Muchos pacientes con pirosis informan que el estrés psicológico empeora sus síntomas. Se sabe que el estrés experimental agudo reduce los umbrales de dolor a la perfusión de ácido esofágico.¹¹² Las comorbilidades psicosociales también determinan la gravedad de los síntomas de la ERGE, así como la respuesta al tratamiento. Los pacientes con ERGE tienen una mayor sensibilidad a la perfusión de ácido después de una noche de privación de sueño.¹¹³

Sensibilidad diferencial en esófago distal y proximal

Si bien el esófago proximal no parece verse afectado con frecuencia en la ERGE, cada vez se reconoce más su importancia en la percepción de los síntomas esofágicos en los seres humanos. Hay datos que sugieren que el esófago proximal puede ser incluso más importante para la percepción sintomática que el esófago distal. Podría tratarse de un mecanismo protector para el sistema respiratorio, frente a la presencia de reflujo en el esófago superior. La llegada del material refluído a niveles proximales dispara un reflejo que contrae el esfínter esofágico superior para evitar una eventual bronco aspiración. El esófago proximal es la región más sensible a la distensión mecánica y la sensibilidad disminuye cuanto más distal se encuentre el estímulo.¹¹⁴⁻¹¹⁵ De manera similar, el esófago proximal es más sensible a la perfusión ácida experimental que el esófago distal.¹¹⁶⁻¹¹⁷ La relevancia clínica potencial de una sensibilidad diferencial del esófago distal y proximal ha sido destacada en la ERGE por una serie de estudios de fisiología del reflujo. Sabemos que los pacientes con ERGE tienen más eventos de reflujo que llegan al esófago proximal que los sujetos sanos.⁴⁹

Más interesante aún es el hecho de que es más probable que los pacientes perciban un evento de reflujo no ácido si llega al esófago proximal cuando están en terapia con IBP.^{70,118}

Inervación de la mucosa esofágica

Un estudio reciente describió la distribución de los nervios aferentes de la mucosa esofágica en sujetos sanos. Se evaluó la presencia y ubicación de las fibras nerviosas que reaccionaron con un anticuerpo marcado contra el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), un marcador de los nervios sensoriales nociceptivos. En el esófago distal, las fibras nerviosas se localizan predominantemente en lo profundo del epitelio. Por el contrario, la inervación de la mucosa esofágica proximal parece estar concentrada superficialmente, es decir, cerca de la superficie luminal. Se postula que esta es la razón subyacente a la mayor sensibilidad del esófago proximal al ácido, lo que tal vez contribuya a los mecanismos reflejos protectores contra la aspiración traqueal del reflujo proximal.¹¹⁹

En otro estudio, se comparó la distribución de las fibras nerviosas de la mucosa en pacientes con ERNE, reflujo erosivo y esófago de Barrett, respecto de la de sujetos sanos. La mucosa esofágica proximal y distal de los pacientes con ERNE tiene nervios aferentes más superficiales en comparación con los controles o los pacientes con enfermedad erosiva o Barrett. La hipersensibilidad ácida en pacientes con ERNE podría explicarse parcialmente por la mayor proximidad de sus nervios aferentes a la luz esofágica y, por lo tanto, una mayor exposición a sustancias nocivas en el reflujo.¹¹⁹⁻¹²¹

Relevancia de la hipersensibilidad esofágica en la enfermedad por reflujo refractaria

La hipersensibilidad esofágica se considera un factor fisiopatológico importante en pacientes con síntomas persistentes a pesar de un tratamiento adecuado con IBP.¹²²

Se ha demostrado la combinación de hipersensibilidad del esófago proximal a estímulos mecánicos y un mayor número de eventos de reflujo proximal en pacientes con síntomas persistentes a pesar de la terapia con IBP. La distensión esofágica proximal puede ocurrir en caso de reflujo débilmente ácido que contiene gas. Los pacientes refractarios a los IBP pueden ser hipersensibles a diferentes estímulos, es decir, térmicos, mecánicos y eléctricos.⁷¹

Neuromodulación sensorial

Un aspecto importante y no del todo dilucidado de la ERGE es la variabilidad en la percepción de los síntomas, tanto en intensidad como en el tipo. Esto ha llevado a clasificarla en distintos fenotipos, que derivan en distintos abordajes terapéuticos.¹²³ Además, no siempre hay una correlación entre la percepción del síntoma y la presencia de un episodio de reflujo. Investigaciones en reflujo refractario muestran que la mayoría de los síntomas

reportados no coinciden con un evento de exposición ácida a nivel del esófago.¹²⁴ Alrededor de un tercio de los pacientes con un perfil de reflujo normal reportan síntomas compatibles con ERGE.¹²⁵ Estos hallazgos sugieren la presencia de mecanismos por fuera de la presencia de reflujo en el esófago.

La hipervigilancia esofágica es un mecanismo psicológico que lleva a una mayor conciencia y amplificación de los síntomas y sensaciones esofágicas.¹²⁶ Esta percepción sintomática incrementada genera una respuesta de miedo aprendida, que da como resultado círculo vicioso de excitación del sistema nervioso autónomo que lleva a conductas inconscientes para evitar el síntoma.¹²⁷ Ha sido mayormente estudiado en poblaciones con pirosis funcional. Sin embargo, alrededor de un 45% de pacientes con ERGE en tratamiento con IBP experimentan síntomas, por lo que son considerados en el grupo de ERGE refractario.¹²⁸ Esto podría indicar que la hipervigilancia esofágica estaría implicada en la fisiopatología del ERGE refractario.

Un estudio evaluó el estado de hipervigilancia y ansiedad a través del EHAS (del inglés *Esophageal Hypervigilance and Anxiety Scale*)¹²⁹ en función del grado de reflujo, categorizados a través de una cápsula inalámbrica de 96 horas. Se concluyó que la hipervigilancia se encuentra presente en todos los grados de ERGE, independientemente de la carga ácida y el índice sintomático, y que es un predictor de la severidad de los síntomas. Por el contrario, los niveles de ansiedad no fueron significativamente diferentes entre los distintos fenotipos.¹³⁰

Bonus track: Microbiota y enfermedad por reflujo gastroesofágico

El estudio de la microbiota ha crecido exponencialmente en los últimos años. A pesar de que su alteración se ha asociado con múltiples trastornos gastrointestinales, su rol en la enfermedad por reflujo no se encuentra estudiado en profundidad, dado que las investigaciones sobre el entorno microbiológico del esófago son escasas.

En condiciones fisiológicas, el esófago actúa como un conducto de transporte de contenido desde la boca hasta el estómago. Esto significa que es un órgano en el que no suele haber retención de contenido, como sucede, por ejemplo, con el estómago. Estudios de cultivos provenientes de lavados esofágicos sugirieron que los microorganismos que habitan este órgano provienen de la boca, por la deglución, o del estómago, por el reflujo.¹³¹ El género predominante en esófagos sanos es el *Streptococo*, acompañado de *Prevotella* y *Veillonella*,¹³¹⁻¹³² mientras que en personas con esofagitis erosivas o esófago de Barrett predominan los microorganismos gram negativos.¹³¹⁻¹³³

En pacientes con ERGE grave, se han evidenciado cambios histológicos caracterizados por una inflamación predominantemente de linfocitos T con hiperplasia papilar y de células basales sin pérdida de células superficiales.⁹¹ Algunos grupos sugieren que esta inflamación puede estar mediada por citoquinas, en lugar de ser el resultado de una lesión química producto del reflujo predominantemente ácido. Otros grupos sugieren que la patogenia podría estar relacionada con alteraciones del microbioma esofágico, con un aumento de los gram negativos. El lipopolisacárido de estos microorganismos podría regular en más la proliferación celular y desencadenar la producción de citoquinas proinflamatorias a través de TLR-4 (del inglés: *toll like receptor type 4*) y de la vía del NF- κ B (del inglés: *nuclear factor kappa light chain enhancer of activated B cells*).^{91,133}

Todos los estudios reportados en relación con el microbioma esofágico presentan como limitación un bajo número de casos estudiados, pero son el puntapié para empezar a conocer este aspecto.

Conclusión

La ERGE es el resultado de mecanismos fisiopatológicos cuya complejidad hace que aún no sean del todo comprendidos. Es el resultado de un fino desbalance entre los factores protectores y agresores, que hemos mencionado a lo largo de esta revisión.

La presencia en el esófago del material refluído es una condición necesaria, pero no suficiente, para que se desencadene una enfermedad por reflujo, dado que intervienen otros factores, tales como los trastornos motores esófago-gástricos, las alteraciones anatómicas de la unión gastroesofágica y las alteraciones estructurales macro y microscópicas de la mucosa esofágica, así como mecanismos neurosensoriales.

Sobre la base de supuestos fisiopatológicos conocidos, el tratamiento con supresión del ácido es el más difundido actualmente. Sin embargo, el reconocimiento de mecanismos más modernos, que involucran a estados proinflamatorios, podría cambiar el rumbo del tratamiento de esta enfermedad.

Propiedad intelectual. Los autores declaran que los datos y las figuras presentes en el manuscrito son originales y se realizaron en sus instituciones pertenecientes.

Financiamiento. Daniel Sifrim ha recibido becas de investigación de Reckitt Benckiser de Reino Unido, Jinshan Technology de China y Alfa Sigma de Italia.

Conflictos de interés. Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación con este artículo.

Aviso de derechos de autor



© 2022 Acta Gastroenterológica Latinoamericana. Este es un artículo de acceso abierto publicado bajo los términos de la Licencia Creative Commons Attribution (CC BY-NC-SA 4.0), la cual permite el uso, la distribución y la reproducción de forma no comercial, siempre que se cite al autor y la fuente original.

Cite este artículo como: Argüero J, Sifrim D. Actualización en la fisiopatología de la enfermedad por reflujo gastroesofágico. *Acta Gastroenterol Latinoam.* 2022;52(2):135-152. <https://doi.org/10.52787/agl.v52i2.212>

Referencias

- Fass R, Boeckstaens GE, El-Serag H, *et al.* Gastro-oesophageal reflux disease. *Nat Rev Dis Primers* 2021;7:55.
- Katzka DA, Kahrilas PJ. Advances in the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *BMJ* 2020;371:m3786.
- Hirschowitz BI. A critical analysis, with appropriate controls, of gastric acid and pepsin secretion in clinical esophagitis. *Gastroenterology* 1991;101:1149-1158.
- Collen MJ, Johnson DA, Sheridan MJ. Basal acid output and gastric acid hypersecretion in gastroesophageal reflux disease. *Digestive Diseases and Sciences* 1994;39:410-417.
- Gardner JD, Sloan S, Miner PB, *et al.* Meal-stimulated gastric acid secretion and integrated gastric acidity in gastro-oesophageal reflux disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2003;17:945-953.
- Fisher RS, Sher DJ, Donahue D, Knight LC, Maurer A, Urbain JL, *et al.* Regional differences in gastric acidity and antacid distribution: is a single pH electrode sufficient? *Am J Gastroenterol.* 1997;92(2):263-70.
- Caparello C, Bravi I, Cantù P, *et al.* Traditional vs wireless intragastric pH monitoring: are the two techniques comparable? *Neurogastroenterol Motil* 2012;24:951-e464.
- Fletcher J, Wirz A, Young J, *et al.* Unbuffered highly acidic gastric juice exists at the gastroesophageal junction after a meal. *Gastroenterology* 2001;121:775-783.
- McCull KEL, Clarke A, Seenan J. Acid pocket, hiatus hernia and acid reflux. *Gut* 2010;59:430-431.
- Pandolfino JE, Schreiner MA, Lee TJ, *et al.* Bravo capsule placement in the gastric cardia: a novel method for analysis of proximal stomach acid environment. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1721-1727.
- Pandolfino JE, Zhang Q, Ghosh SK, *et al.* Acidity Surrounding the Squamocolumnar Junction in GERD Patients: 'Acid Pocket' Versus 'Acid Film'. *The American Journal of Gastroenterology* 2007;102:2633-2641.

12. Clarke AT, Wirz AA, Manning JJ, *et al.* Severe reflux disease is associated with an enlarged unbuffered proximal gastric acid pocket. *Gut* 2008;57:292-297.
13. Beaumont H, Bennink RJ, de Jong J, *et al.* The position of the acid pocket as a major risk factor for acidic reflux in healthy subjects and patients with GORD. *Gut* 2010;59:441-451.
14. Boecxstaens V, Bisschops R, Blondeau K, *et al.* Modulation of the postprandial acid and bile pockets at the gastro-oesophageal junction by drugs that affect gastric motility. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:1370-1377.
15. Stacher G, Lenglinger J, Bergmann H, *et al.* Gastric emptying: a contributory factor in gastro-oesophageal reflux activity? *Gut* 2000;47:661-666.
16. Penagini R, Hebbard G, Horowitz M, *et al.* Motor function of the proximal stomach and visceral perception in gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 1998;42:251-257.
17. Zerbib F, des Varannes SB, Ropert A, *et al.* Proximal gastric tone in gastro-oesophageal reflux disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:511-515.
18. Emerenziani S, Zhang X, Blondeau K, *et al.* Gastric fullness, physical activity, and proximal extent of gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1251-1256.
19. Mittal R, Vaezi MF. Esophageal Motility Disorders and Gastroesophageal Reflux Disease. *New England Journal of Medicine* 2020;383:1961-1972.
20. van Herwaarden MA, Samsom M, Smout AJ. Excess gastroesophageal reflux in patients with hiatus hernia is caused by mechanisms other than transient LES relaxations. *Gastroenterology* 2000;119:1439-1446.
21. Babaei A, Bhargava V, Korsapati H, *et al.* A unique longitudinal muscle contraction pattern associated with transient lower esophageal sphincter relaxation. *Gastroenterology* 2008;134:1322-1331.
22. Sifrim D, Holloway R. Transient lower esophageal sphincter relaxations: how many or how harmful? *The American Journal of Gastroenterology* 2001;96:2529-2532.
23. Dent J, Holloway RH, Toouli J, *et al.* Mechanisms of lower oesophageal sphincter incompetence in patients with symptomatic gastroesophageal reflux. *Gut* 1988;29:1020-1028.
24. Schoeman MN, Tippet MD, Akkermans LM, *et al.* Mechanisms of gastroesophageal reflux in ambulant healthy human subjects. *Gastroenterology* 1995;108:83-91.
25. Penagini R, Schoeman MN, Dent J, *et al.* Motor events underlying gastro-oesophageal reflux in ambulant patients with reflux oesophagitis. *Neurogastroenterol Motil* 1996;8:131-141.
26. Jiang Y, Bhargava V, Mittal RK. Mechanism of stretch-activated excitatory and inhibitory responses in the lower esophageal sphincter. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2009;297: G397-405.
27. Dodds WJ, Dent J, Hogan WJ, *et al.* Mechanisms of gastroesophageal reflux in patients with reflux esophagitis. *N Engl J Med* 1982;307:1547-1552.
28. Mittal RK. Current concepts of the antireflux barrier. *Gastroenterol Clin North Am* 1990;19:501-516.
29. Mittal RK, Holloway RH, Penagini R, *et al.* Transient lower esophageal sphincter relaxation. *Gastroenterology* 1995;109:601-610.
30. Kahrilas PJ, Lin S, Chen J, *et al.* The effect of hiatus hernia on gastro-oesophageal junction pressure. *Gut* 1999;44:476-482.
31. Hill LD, Kozarek RA. The gastroesophageal flap valve. *Journal of clinical gastroenterology* 1999;28:194-197.
32. Mittal RK, Balaban DH. The esophagogastric junction. *N Engl J Med* 1997;336:924-932.
33. Sloan S, Kahrilas PJ. Impairment of esophageal emptying with hiatal hernia. *Gastroenterology* 1991;100:596-605.
34. Mittal RK, Lange RC, McCallum RW. Identification and mechanism of delayed esophageal acid clearance in subjects with hiatus hernia. *Gastroenterology* 1987;92:130-135.
35. Vardar R, Keskin M. Indications of 24-h esophageal pH monitoring, capsule pH monitoring, combined pH monitoring with multichannel impedance, esophageal manometry, radiology and scintigraphy in gastroesophageal reflux disease? *The Turkish Journal of Gastroenterology* 2017;28:16-21.
36. Singh S, Sharma AN, Murad MH, *et al.* Central Adiposity Is Associated With Increased Risk of Esophageal Inflammation, Metaplasia, and Adenocarcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2013;11: 1399-1412.e7.
37. Mayrand S, Diamant NE. Measurement of human esophageal tone in vivo. *Gastroenterology* 1993;105:1411-1420.
38. Mearin F, Vasconez C, Zárate N, *et al.* Esophageal tone in patients with total aperistalsis: gastroesophageal reflux disease versus achalasia. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000;279: G374-9.
39. Sifrim D, Janssens J, Vantrappen G. Transient lower esophageal sphincter relaxations and esophageal body muscular contractile response in normal humans. *Gastroenterology* 1996;110:659-668.
40. Sifrim D, Tack J, Lerut T, *et al.* Transient lower esophageal sphincter relaxations and esophageal body muscular contractile response in reflux esophagitis. *Dig Dis Sci* 2000;45: 1293-1300.
41. Sifrim D, Holloway R, Silny J, *et al.* Acid, nonacid, and gas reflux in patients with gastroesophageal reflux disease during ambulatory 24-hour pH-impedance recordings. *Gastroenterology* 2001;120:1588-1598.
42. DeMeester TR, Wang CI, Wernly JA, *et al.* Technique, indications, and clinical use of 24 hour esophageal pH monitoring. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980;79:656-670.
43. Bredenoord AJ, Hemmink GJM, Smout AJPM. Relationship between gastro-oesophageal reflux pattern and severity of mucosal damage. *Neurogastroenterol Motil* 2009;21:807-812.
44. Pandolfino JE, Richter JE, Ours T, *et al.* Ambulatory esophageal pH monitoring using a wireless system. *The American Journal of Gastroenterology* 2003;98:740-749.
45. Smith JL, Lacey Smith J, Opekun AR, *et al.* Sensitivity of the esophageal mucosa to pH in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 1989;96:683-689.
46. Bredenoord AJ, Weusten BLAM, Curvers WL, *et al.* Determinants of perception of heartburn and regurgitation. *Gut* 2006;55:313-318.
47. Savarino E, Carbone R, Marabotto E, *et al.* Gastro-oesophageal reflux and gastric aspiration in idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Eur Respir J* 2013;42:1322-1331.
48. Smith JA, Decalmer S, Kelsall A, *et al.* Acoustic cough-reflux associations in chronic cough: potential triggers and mechanisms. *Gastroenterology* 2010;139:754-762.
49. Wenzl TG, Schenke S, Peschgens T, *et al.* Association of apnea and nonacid gastroesophageal reflux in infants: Investigations with the intraluminal impedance technique. *Pediatr Pulmonol* 2001;31:144-149.
50. Skopnik H, Silny J, Heiber O, *et al.* Gastroesophageal reflux in infants: evaluation of a new intraluminal impedance technique. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996;23:591-598.

51. López-Alonso M, Moya MJ, Cabo JA, *et al.* Twenty-four-hour esophageal impedance-pH monitoring in healthy preterm neonates: rate and characteristics of acid, weakly acidic, and weakly alkaline gastroesophageal reflux. *Pediatrics* 2006;118: e299-308.
52. Vaezi M, Richter J. Synergism of acid and duodenogastroesophageal reflux in complicated Barrett's esophagus. *Surgery* 1995;117: 699-704.
53. Pace F, Sangaletti O, Pallotta S, *et al.* Biliary reflux and non-acid reflux are two distinct phenomena: a comparison between 24-hour multichannel intraesophageal impedance and bilirubin monitoring. *Scand J Gastroenterol* 2007;42:1031-1039.
54. Vaezi MF, Richter JE. Role of acid and duodenogastroesophageal reflux in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 1996; 111:1192-1199.
55. Siddiqui A, Rodriguez-Stanley S, Zubaidi S, *et al.* Esophageal visceral sensitivity to bile salts in patients with functional heartburn and in healthy control subjects. *Dig Dis Sci* 2005;50:81-85.
56. Farré R, van Malenstein H, De Vos R, *et al.* Short exposure of oesophageal mucosa to bile acids, both in acidic and weakly acidic conditions, can impair mucosal integrity and provoke dilated intercellular spaces. *Gut* 2008;57:1366-1374.
57. Tack J, Koek G, Demedts I, *et al.* Gastroesophageal Reflux Disease Poorly Responsive to Single-Dose Proton Pump Inhibitors in Patients without Barrett's Esophagus: Acid Reflux, Bile Reflux, or Both? *The American Journal of Gastroenterology* 2004;99:981-988.
58. Gasiorowska A, Navarro-Rodríguez T, Wendel C, *et al.* Comparison of the degree of duodenogastroesophageal reflux and acid reflux between patients who failed to respond and those who were successfully treated with a proton pump inhibitor once daily. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2005-2013.
59. Emerenziani S, Sifrim D, Habib FI, *et al.* Presence of gas in the refluxate enhances reflux perception in non-erosive patients with physiological acid exposure of the oesophagus. *Gut* 2008;57:443-447.
60. Bredenoord AJ, Weusten BLAM, Sifrim D, *et al.* Aerophagia, gastric, and supragastric belching: a study using intraluminal electrical impedance monitoring. *Gut* 2004;53:1561-1565.
61. Hemmink GJ, Bredenoord AJ, Weusten BL, *et al.* T1959 Supragastric Belching in Patients with Reflux Symptoms. *Gastroenterology* 2008;134:A-588.
62. Koukias N, Woodland P, Yazaki E, *et al.* Supragastric Belching: Prevalence and Association With Gastroesophageal Reflux Disease and Esophageal Hypomotility. *J Neurogastroenterol Motil* 2015;21:398-403.
63. Sifrim D, Silny J, Holloway RH, *et al.* Patterns of gas and liquid reflux during transient lower oesophageal sphincter relaxation: a study using intraluminal electrical impedance. *Gut* 1999;44:47-54.
64. Gyawali CP, Kahrilas PJ, Savarino E, *et al.* Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut* 2018;67:1351-1362.
65. Collen MJ, Johnson DA, Sheridan MJ. Basal acid output and gastric acid hypersecretion in gastroesophageal reflux disease [Internet]. *Digestive Diseases and Sciences*. 1994;39:410-7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/bf02090216>
66. Gardner JD, Sloan S, Miner PB, Robinson M. Meal-stimulated gastric acid secretion and integrated gastric acidity in gastro-oesophageal reflux disease [Internet]. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2003;17:945-53. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2036.2003.01533.x>
67. McColl KEL, Clarke A, Seenan J. Acid pocket, hiatus hernia and acid reflux [Internet]. *Gut*. 2010;59:430-1. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/gut.2009.192922>
68. Pandolfino JE, Schreiner MA, Lee TJ, Zhang Q, Kahrilas PJ. Bravo capsule placement in the gastric cardia: a novel method for analysis of proximal stomach acid environment. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(8):1721-7.
69. Simonian HP, Vo L, Doma S, Fisher RS, Parkman HP. Regional Postprandial Differences in pH Within the Stomach and Gastroesophageal Junction [Internet]. *Digestive Diseases and Sciences*;50:2276-85. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s10620-005-3048-0>
70. Pandolfino JE, Zhang Q, Ghosh SK, Post J, Kwiatek M, Kahrilas PJ. Acidity Surrounding the Squamocolumnar Junction in GERD Patients: "Acid Pocket" Versus "Acid Film" [Internet]. *The American Journal of Gastroenterology*. 2007;102:2633-41. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01488.x>
71. Clarke AT, Wirz AA, Manning JJ, Ballantyne SA, Alcorn DJ, McColl KEL. Severe reflux disease is associated with an enlarged unbuffered proximal gastric acid pocket [Internet]. *Gut*. 2008;57:292-7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/gut.2006.109421>
72. Grigolon A, Cantú P, Bravi I, Caparello C, Penagini R. Subcardial 24-h wireless pH monitoring in gastroesophageal reflux disease patients with and without hiatal hernia compared with healthy subjects. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(11):2714-20.
73. Beaumont H, Bennink RJ, de Jong J, Boeckstaens GE. The position of the acid pocket as a major risk factor for acidic reflux in healthy subjects and patients with GORD [Internet]. *Gut*. 2010;59:441-51. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/gut.2009.178061>
74. Boeckstaens V, Bisschops R, Blondeau K, Vos R, Scarpellini E, De Wulf D, *et al.* Modulation of the postprandial acid and bile pockets at the gastro-oesophageal junction by drugs that affect gastric motility. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33(12):1370-7.
75. Stacher G, Lenglinger J, Bergmann H, Schneider C, Hoffmann M, Wöfl G, *et al.* Gastric emptying: a contributory factor in gastro-oesophageal reflux activity? *Gut*. 2000;47(5):661-6.
76. Penagini R, Hebbard G, Horowitz M, Dent J, Bermingham H, Jones K, *et al.* Motor function of the proximal stomach and visceral perception in gastro-oesophageal reflux disease. *Gut*. 1998;42(2):251-7.
77. Zerbib F, des Varannes SB, Ropert A, Lamouliatte H, Quinton A, Galmiche JP. Proximal gastric tone in gastro-oesophageal reflux disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1999;11(5):511-5.
78. Emerenziani S, Zhang X, Blondeau K, Silny J, Tack J, Janssens J, *et al.* Gastric fullness, physical activity, and proximal extent of gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(6):1251-6.
79. Mittal R, Vaezi MF. Esophageal Motility Disorders and Gastroesophageal Reflux Disease [Internet]. *New England Journal of Medicine*. 2020;383:1961-72. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmra2000328>
80. van Herwaarden MA, Samsom M, Smout AJ. Excess gastroesophageal reflux in patients with hiatus hernia is caused by mechanisms other than transient LES relaxations. *Gastroenterology*. 2000;119(6):1439-46.
81. Babaei A, Bhargava V, Korsapati H, Zheng WH, Mittal RK. A unique longitudinal muscle contraction pattern associated with transient lower esophageal sphincter relaxation. *Gastroenterology*. 2008;134(5):1322-31.
82. Sifrim D, Holloway R. Transient lower esophageal sphincter relaxations: how many or how harmful? [Internet]. *The American Journal of Gastroenterology*. 2001;96:2529-32. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2001.04095.x>

83. Dent J, Holloway RH, Toouli J, Dodds WJ. Mechanisms of lower oesophageal sphincter incompetence in patients with symptomatic gastroesophageal reflux. *Gut*. 1988;29(8):1020-8.
84. Schoeman MN, Tippet MD, Akkermans LM, Dent J, Holloway RH. Mechanisms of gastroesophageal reflux in ambulant healthy human subjects. *Gastroenterology*. 1995;108(1):83-91.
85. Penagini R, Schoeman MN, Dent J, Tippet MD, Holloway RH. Motor events underlying gastro-oesophageal reflux in ambulant patients with reflux oesophagitis. *Neurogastroenterol Motil*. 1996;8(2):131-41.
86. Jiang Y, Bhargava V, Mittal RK. Mechanism of stretch-activated excitatory and inhibitory responses in the lower esophageal sphincter. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2009;297(2):G397-405.
87. Dodds WJ, Dent J, Hogan WJ, Helm JF, Hauser R, Patel GK, *et al*. Mechanisms of gastroesophageal reflux in patients with reflux esophagitis. *N Engl J Med*. 1982;307(25):1547-52.
88. Mittal RK. Current concepts of the antireflux barrier. *Gastroenterol Clin North Am*. 1990;19(3):501-16.
89. Mittal RK, Holloway RH, Penagini R, Blackshaw LA, Dent J. Transient lower esophageal sphincter relaxation. *Gastroenterology*. 1995;109(2):601-10.
90. Kahrilas PJ, Lin S, Chen J, Manka M. The effect of hiatus hernia on gastro-oesophageal junction pressure [Internet]. *Gut*. 1999;44:476-82. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/gut.44.4.476>
91. Hill LD, Kozarek RA. The gastroesophageal flap valve. *J Clin Gastroenterol*. 1999;28(3):194-7.
92. Mittal RK, Balaban DH. The esophagogastric junction. *N Engl J Med*. 1997;336(13):924-32.
93. Sloan S, Kahrilas PJ. Impairment of esophageal emptying with hiatal hernia. *Gastroenterology*. 1991;100(3):596-605.
94. Mittal RK, Lange RC, McCallum RW. Identification and mechanism of delayed esophageal acid clearance in subjects with hiatus hernia. *Gastroenterology*. 1987;92(1):130-5.
95. Vardar R, Keskin M. Indications of 24-h esophageal pH monitoring, capsule pH monitoring, combined pH monitoring with multichannel impedance, esophageal manometry, radiology and scintigraphy in gastroesophageal reflux disease? [Internet]. *The Turkish Journal of Gastroenterology*. 2017;28:16-21. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5152/tjg.2017.06>
96. Singh S, Sharma AN, Murad MH, Buttar NS, El-Serag HB, Katzka DA, *et al*. Central Adiposity Is Associated With Increased Risk of Esophageal Inflammation, Metaplasia, and Adenocarcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis [Internet]. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2013;11:399-412.e7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2013.05.009>
97. Mayrand S, Diamant NE. Measurement of human esophageal tone in vivo. *Gastroenterology*. 1993;105(5):1411-20.
98. Mearin F, Vasconez C, Zárate N, Malagelada JR. Esophageal tone in patients with total aperistalsis: gastroesophageal reflux disease versus achalasia. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2000;279(2):G374-9.
99. Sifrim D, Janssens J, Vantrappen G. Transient lower esophageal sphincter relaxations and esophageal body muscular contractile response in normal humans [Internet]. Vol. 110, *Gastroenterology*. 1996;110:659-68. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1053/gast.1996.v110.pm8608873>
100. Sifrim D, Tack J, Lerut T, Janssens J. Transient lower esophageal sphincter relaxations and esophageal body muscular contractile response in reflux esophagitis. *Dig Dis Sci*. 2000;45(7):1293-300.
101. Sifrim D, Holloway R, Silny J, Xin Z, Tack J, Lerut A, *et al*. Acid, nonacid, and gas reflux in patients with gastroesophageal reflux disease during ambulatory 24-hour pH-impedance recordings. *Gastroenterology*. 2001;120(7):1588-98.
102. DeMeester TR, Wang CI, Wernly JA, Pellegrini CA, Little AG, Klementsitsch P, *et al*. Technique, indications, and clinical use of 24 hour esophageal pH monitoring. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1980;79(5):656-70.
103. Frazzoni M, De Micheli E, Savarino V. Different patterns of oesophageal acid exposure distinguish complicated reflux disease from either erosive reflux oesophagitis or non-erosive reflux disease [Internet]. Vol. 18, *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2003;18:1091-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2036.2003.01768.x>
104. Bredenoord AJ, Hemmink GJM, Smout AJPM. Relationship between gastro-oesophageal reflux pattern and severity of mucosal damage. *Neurogastroenterol Motil*. 2009;21(8):807-12.
105. Pandolfino JE, Richter JE, Ours T, Guardino JM, Chapman J, Kahrilas PJ. Ambulatory esophageal pH monitoring using a wireless system [Internet]. *The American Journal of Gastroenterology*. 2003;98:740-9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2003.07398.x>
106. Smith JL, Lacey Smith J, Opekun AR, Larkai E, Graham DY. Sensitivity of the esophageal mucosa to pH in gastroesophageal reflux disease [Internet]. *Gastroenterology*. 1989;96:683-9. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/0016-5085\(89\)90890-1](http://dx.doi.org/10.1016/0016-5085(89)90890-1)
107. Bredenoord AJ, Weusten BLAM, Curvers WL, Timmer R, Smout AJPM. Determinants of perception of heartburn and regurgitation. *Gut*. 2006;55(3):313-8.
108. Savarino E, Carbone R, Marabotto E, Furnari M, Sconfienza L, Ghio M, *et al*. Gastro-oesophageal reflux and gastric aspiration in idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Eur Respir J*. 2013;42(5):1322-31.
109. Smith JA, Decalmer S, Kelsall A, McGuinness K, Jones H, Galloway S, *et al*. Acoustic cough-reflux associations in chronic cough: potential triggers and mechanisms. *Gastroenterology*. 2010;139(3):754-62.
110. Rosen R, Johnston N, Hart K, Khatwa U, Katz E, Nurko S. Higher rate of bronchoalveolar lavage culture positivity in children with nonacid reflux and respiratory disorders. *J Pediatr*. 2011;159(3):504-6.
111. Wenzl TG, Schenke S, Peschgens T, Silny J, Heimann G, Skopnik H. Association of apnea and nonacid gastroesophageal reflux in infants: Investigations with the intraluminal impedance technique. *Pediatr Pulmonol*. 2001;31(2):144-9.
112. Skopnik H, Silny J, Heiber O, Schulz J, Rau G, Heimann G. Gastroesophageal reflux in infants: evaluation of a new intraluminal impedance technique. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1996;23(5):591-8.
113. López-Alonso M, Moya MJ, Cabo JA, Ribas J, del Carmen Macías M, Silny J, *et al*. Twenty-four-hour esophageal impedance-pH monitoring in healthy preterm neonates: rate and characteristics of acid, weakly acidic, and weakly alkaline gastroesophageal reflux. *Pediatrics*. 2006;118(2):e299-308.
114. Pace F, Sangaletti O, Pallotta S, Molteni P, Porro GB. Biliary reflux and non-acid reflux are two distinct phenomena: a comparison between 24-hour multichannel intraesophageal impedance and bilirubin monitoring. *Scand J Gastroenterol*. 2007;42(9):1031-9.

115. Vaezi MF, Richter JE. Role of acid and duodenogastroesophageal reflux in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*. 1996;111(5):1192-9.
116. Siddiqui A, Rodriguez-Stanley S, Zubaidi S, Miner PB Jr. Esophageal visceral sensitivity to bile salts in patients with functional heartburn and in healthy control subjects. *Dig Dis Sci*. 2005;50(1):81-5.
117. Farré R, van Malenstein H, De Vos R, Geboes K, Depoortere I, Vanden Berghe P, *et al*. Short exposure of oesophageal mucosa to bile acids, both in acidic and weakly acidic conditions, can impair mucosal integrity and provoke dilated intercellular spaces. *Gut*. 2008;57(10):1366-74.
118. Tack J, Koek G, Demedts I, Sifrim D, Janssens J. Gastroesophageal Reflux Disease Poorly Responsive to Single-Dose Proton Pump Inhibitors in Patients without Barrett's Esophagus: Acid Reflux, Bile Reflux, or Both? [Internet]. *The American Journal of Gastroenterology*. 2004;99:981-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2004.04171.x>
119. Gasiorowska A, Navarro-Rodríguez T, Wendel C, Krupinski E, Perry ZH, Koenig K, *et al*. Comparison of the degree of duodenogastroesophageal reflux and acid reflux between patients who failed to respond and those who were successfully treated with a proton pump inhibitor once daily. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(8):2005-13.
120. Emerenziani S, Sifrim D, Habib FI, Ribolsi M, Guarino MPL, Rizzi M, *et al*. Presence of gas in the refluxate enhances reflux perception in non-erosive patients with physiological acid exposure of the oesophagus. *Gut*. 2008;57(4):443-7.
121. Bredenoord AJ, Weusten BLAM, Sifrim D, Timmer R, Smout AJPM. Aerophagia, gastric, and supragastric belching: a study using intraluminal electrical impedance monitoring. *Gut*. 2004;53(11):1561-5.
122. Hemmink GJ, Bredenoord AJ, Weusten BL, Timmer R, Smout AJ. T1959 Supragastric Belching in Patients with Reflux Symptoms [Internet]. *Gastroenterology*. 2008;134:588. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0016-5085\(08\)62748-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0016-5085(08)62748-1)
123. Koukias N, Woodland P, Yazaki E, Sifrim D. Supragastric Belching: Prevalence and Association With Gastroesophageal Reflux Disease and Esophageal Hypomotility. *J Neurogastroenterol Motil*. 2015;21(3):398-403.
124. Sifrim D, Silny J, Holloway RH, Janssens JJ. Patterns of gas and liquid reflux during transient lower oesophageal sphincter relaxation: a study using intraluminal electrical impedance. *Gut*. 1999;44(1):47-54.
125. Cicala M, Emerenziani S, Caviglia R, Guarino MPL, Vavassori P, Ribolsi M, *et al*. Intra-oesophageal distribution and perception of acid reflux in patients with non-erosive gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18(6):605-13.
126. Weusten BL, Akkermans LM, vanBerge-Henegouwen GP, Smout AJ. Symptom perception in gastroesophageal reflux disease is dependent on spatiotemporal reflux characteristics. *Gastroenterology*. 1995;108(6):1739-44.
127. Zerbib F, Duriez A, Roman S, Capdepon M, Mion F. Determinants of gastro-oesophageal reflux perception in patients with persistent symptoms despite proton pump inhibitors. *Gut*. 2008;57(2):156-60.
128. Rohof WO, Bennink RJ, de Jonge H, Boeckxstaens GE. Increased Proximal Reflux in a Hypersensitive Esophagus Might Explain Symptoms Resistant to Proton Pump Inhibitors in Patients With Gastroesophageal Reflux Disease [Internet]. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2014;12:1647-55. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2013.10.026>
129. Tipnis NA, Rhee P-L, Mittal RK. Distension during gastroesophageal reflux: effects of acid inhibition and correlation with symptoms. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2007;293(2):G469-74.
130. Richter JE, Blackwell JN, Wu WC, Johns DN, Cowan RJ, Castell DO. Relationship of radionuclide liquid bolus transport and esophageal manometry. *J Lab Clin Med*. 1987;109(2):217-24.
131. Ribolsi M, Balestrieri P, Emerenziani S, Guarino MPL, Cicala M. Weak peristalsis with large breaks is associated with higher acid exposure and delayed reflux clearance in the supine position in GERD patients. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(1):46-51.
132. Kim YJ. Weak peristalsis in esophageal pressure topography: classification and association with Dysphagia [Am J Gastroenterol 2011;106:349-56]. *J Neurogastroenterol Motil*. 2011;17(2):197-9.
133. Kahrilas PJ, Dodds WJ, Hogan WJ, Kern M, Arndorfer RC, Reece A. Esophageal peristaltic dysfunction in peptic esophagitis [Internet]. *Gastroenterology*. 1986;91:897-904. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/0016-5085\(86\)90692-x](http://dx.doi.org/10.1016/0016-5085(86)90692-x)
134. Katzka DA. Motility Abnormalities in Gastroesophageal Reflux Disease [Internet]. *Gastroenterology Clinics of North America*. 1999;28:905-15. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0889-8553\(05\)70097-2](http://dx.doi.org/10.1016/s0889-8553(05)70097-2)
135. Ang D, Blondeau K, Sifrim D, Tack J. The Spectrum of Motor Function Abnormalities in Gastroesophageal Reflux Disease and Barrett's Esophagus [Internet]. *Digestion*. 2009;79:158-68. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1159/000210265>
136. Fornari F, Blondeau K, Durand L, Rey E, Diaz-Rubio M, De Meyer A, *et al*. Relevance of mild ineffective oesophageal motility (IOM) and potential pharmacological reversibility of severe IOM in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26(10):1345-54.
137. Schoeman MN, Holloway RH. Integrity and characteristics of secondary oesophageal peristalsis in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Gut*. 1995;36(4):499-504.
138. Williams D, Thompson DG, Heggie L, O'Hanrahan T, Bancewicz J. Esophageal clearance function following treatment of esophagitis. *Gastroenterology*. 1994;106(1):108-16.
139. Timmer R, Breumelhof R, Nadorp JH, Smout AJ. Oesophageal motility and gastro-oesophageal reflux before and after healing of reflux oesophagitis. A study using 24 hour ambulatory pH and pressure monitoring. *Gut*. 1994;35(11):1519-22.
140. Frazzoni M, Conigliaro R, Mirante VG, Melotti G. The added value of quantitative analysis of on-therapy impedance-pH parameters in distinguishing refractory non-erosive reflux disease from functional heartburn. *Neurogastroenterol Motil*. 2012;24(2):141-6, e87.
141. Frazzoni M, de Bortoli N, Frazzoni L, Furnari M, Martinucci I, Tolone S, *et al*. Impairment of chemical clearance and mucosal integrity distinguishes hypersensitive esophagus from functional heartburn. *J Gastroenterol*. 2017;52(4):444-51.
142. Helm JF, Dodds WJ, Pelc LR, Palmer DW, Hogan WJ, Teeter BC. Effect of esophageal emptying and saliva on clearance of acid from the esophagus. *N Engl J Med*. 1984;310(5):284-8.
143. Murray JA, Kost LJ, Hardtke C, Shahin W. Bolus transport in the proximal and distal esophagus as measured by intraluminal impedance [Internet]. Vol. 118, *Gastroenterology*. 2000. P. A133. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0016-5085\(00\)82612-8](http://dx.doi.org/10.1016/s0016-5085(00)82612-8)

144. Korsten MA, Rosman AS, Fishbein S, Shlein RD, Goldberg HE, Biener A. Chronic xerostomia increases esophageal acid exposure and is associated with esophageal injury. *Am J Med.* 1991;90(6):701-6.
145. Orr WC, Chen CL, Sloan S. The role of age and salivation in acid clearance in symptomatic patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001;15(9):1385-8.
146. Chang C-S, Liao C-H, Muo C-H, Kao C-H. Increased risk of concurrent gastroesophageal reflux disease among patients with Sjögren's syndrome: A nationwide population-based study [Internet]. *European Journal of Internal Medicine.* 2016;31:73-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2016.01.014>
147. Frazzoni M, Manta R, Mirante VG, Conigliaro R, Frazzoni L, Melotti G. Esophageal chemical clearance is impaired in gastro-esophageal reflux disease—a 24-h impedance-pH monitoring assessment. *Neurogastroenterol Motil.* 2013;25(5):399-406, e295.
148. Dunbar KB, Agoston AT, Odze RD, Huo X, Pham TH, Copher DJ, *et al.* Association of Acute Gastroesophageal Reflux Disease With Esophageal Histologic Changes. *JAMA.* 2016;315(19):2104-12.
149. Rothenberg M. Faculty Opinions recommendation of Gastroesophageal reflux might cause esophagitis through a cytokine-mediated mechanism rather than caustic acid injury [Internet]. Faculty Opinions – Post-Publication Peer Review of the Biomedical Literature. 2010. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3410/f.1164194.885055>
150. Souza RF, Bayeh L, Spechler SJ, Tambar UK, Bruick RK. A new paradigm for GERD pathogenesis. Not acid injury, but cytokine-mediated inflammation driven by HIF-2 α : a potential role for targeting HIF-2 α to prevent and treat reflux esophagitis [Internet]. *Current Opinion in Pharmacology.* 2017;37:93-9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.coph.2017.10.004>
151. Lundell LR, Dent J, Bennett JR, Blum AL, Armstrong D, Galmiche JP, *et al.* Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut.* 1999;45(2):172-80.
152. El-Serag HB. Epidemiology of Non-Erosive Reflux Disease [Internet]. Vol. 78, *Digestion.* 2008;78:6-10. Disponible: <http://dx.doi.org/10.1159/000151249>
153. Bytzer P, van Zanten SV, Mattsson H, Wernersson B. Partial symptom-response to proton pump inhibitors in patients with non-erosive reflux disease or reflux oesophagitis - a post hoc analysis of 5796 patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;36(7):635-43.
154. Tobey NA, Carson JL, Alkiek RA, Orlando RC. Dilated intercellular spaces: a morphological feature of acid reflux-damaged human esophageal epithelium. *Gastroenterology.* 1996;111(5):1200-5.
155. Calabrese C, Bortolotti M, Fabbri A, Areni A, Cenacchi G, Scialpi C, *et al.* Reversibility of GERD ultrastructural alterations and relief of symptoms after omeprazole treatment. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(3):537-42.
156. Woodland P, Al-Zinaty M, Yazaki E, Sifrim D. In vivo evaluation of acid-induced changes in oesophageal mucosa integrity and sensitivity in non-erosive reflux disease. *Gut.* 2013;62(9):1256-61.
157. Woodland P, Lee C, Duraisamy Y, Farré R, Dettmar P, Sifrim D. Assessment and protection of esophageal mucosal integrity in patients with heartburn without esophagitis. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(4):535-43.
158. Jovov B, Que J, Tobey NA, Djukic Z, Hogan BLM, Orlando RC. Role of E-cadherin in the pathogenesis of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(6):1039-47.
159. Shi G, des Varannes SB, Scarpignato C, Le Rhun M, Galmiche JP. Reflux related symptoms in patients with normal oesophageal exposure to acid [Internet]. *Gut.* 1995;37:457-64. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/gut.37.4.457>
160. Byrne PJ, Mulligan ED, O'Riordan J, Keeling PWN, Reynolds JV. Impaired visceral sensitivity to acid reflux in patients with Barrett's esophagus. the role of esophageal motility* [Internet]. *Diseases of the Esophagus.* 2003;16:199-203. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1442-2050.2003.00328.x>
161. Chen C-L. Visceral hypersensitivity in non-erosive reflux disease: neurogenic overwhelming in esophagus? *Dig Dis Sci.* 2013;58(8):2131-2.
162. Kollarik M, Ru F, Brozmanova M. Vagal afferent nerves with the properties of nociceptors. *Auton Neurosci.* 2010;153(1-2):12-20.
163. Holzer P. Acid-sensitive ion channels in gastrointestinal function [Internet]. *Current Opinion in Pharmacology.* 2003;3:618-25. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.coph.2003.06.008>
164. Caterina MJ, Julius D. The Vanilloid Receptor: A Molecular Gateway to the Pain Pathway [Internet]. *Annual Review of Neuroscience.* 2001;24:87-517. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.neuro.24.1.487>
165. Kandulski A, Wex T, Mönkemüller K, Kuester D, Fry LC, Roessner A, *et al.* Proteinase-activated receptor-2 in the pathogenesis of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(9):1934-43.
166. Travagli RA, Rogers RC. Receptors and transmission in the brain-gut axis: potential for novel therapies. V. Fast and slow extrinsic modulation of dorsal vagal complex circuits. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2001;281(3):G595-601.
167. Sarkar S, Thompson DG, Woolf CJ, Hobson AR, Millane T, Aziz Q. Patients with chest pain and occult gastroesophageal reflux demonstrate visceral pain hypersensitivity which may be partially responsive to acid suppression. *Am J Gastroenterol.* 2004;99(10):1998-2006.
168. Sarkar S, Aziz Q, Woolf CJ, Hobson AR, Thompson DG. Contribution of central sensitisation to the development of noncardiac chest pain [Internet]. *The Lancet.* 2000;356:54-9. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02758-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02758-6)
169. Fass R, Naliboff BD, Fass SS, Peleg N, Wendel C, Malagon IB, *et al.* The effect of auditory stress on perception of intraesophageal acid in patients with gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology.* 2008;134(3):696-705.
170. Schey R, Dickman R, Parthasarathy S, Quan SF, Wendel C, Merchant J, *et al.* Sleep deprivation is hyperalgesic in patients with gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology.* 2007;133(6):1787-95.
171. Patel RS, Rao SS. Biomechanical and sensory parameters of the human esophagus at four levels. *Am J Physiol.* 1998;275(2):G187-91.
172. Krarup AL. Proximal and distal esophageal sensitivity is decreased in patients with Barrett's esophagus [Internet]. Vol. 17, *World Journal of Gastroenterology.* 2011. P. 514. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v17.i4.514>

173. Thoua NM, Khoo D, Kalantzis C, Emmanuel AV. Acid-related oesophageal sensitivity, not dysmotility, differentiates subgroups of patients with non-erosive reflux disease [Internet]. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2007;27:396-403. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2007.03584.x>
174. van Hoeij FB, Weijenborg PW, van den Bergh Weerman MA, van den Wijngaard RMJGJ, Verheij J, Smout AJPM, et al. Mucosal integrity and sensitivity to acid in the proximal esophagus in patients with gastroesophageal reflux disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2016;311(1):G117-22.
175. Tutuian R, Vela MF, Hill EG, Mainie I, Agrawal A, Castell DO. Characteristics of symptomatic reflux episodes on Acid suppressive therapy. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(5):1090-6.
176. Woodland P, Aktar R, Mthunzi E, Lee C, Peiris M, Preston SL, et al. Distinct afferent innervation patterns within the human proximal and distal esophageal mucosa. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2015;308(6):G525-31.
177. Exam 2: Superficial Esophageal Mucosal Afferent Nerves May Contribute to Reflux Hypersensitivity in Nonerosive Reflux Disease [Internet]. Vol. 153, *Gastroenterology*. 2017. P. e16. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2017.09.032>
178. Ustaoglu A, Nguyen A, Spechler S, Sifrim D, Souza R, Woodland P. Mucosal pathogenesis in gastro-esophageal reflux disease [Internet]. Vol. 32, *Neurogastroenterology & Motility*. 2020. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/nmo.14022>
179. Sifrim D, Zerbib F. Diagnosis and management of patients with reflux symptoms refractory to proton pump inhibitors [Internet]. *Gut*. 2012;61:1340-54. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2011-301897>
180. Katzka DA, Pandolfino JE, Kahrilas PJ. Phenotypes of Gastroesophageal Reflux Disease: Where Rome, Lyon, and Montreal Meet [Internet]. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2020;18:767-76. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2019.07.015>
181. Roman S, Keefer L, Imam H, Korrapati P, Mogni B, Eident K, et al. Majority of symptoms in esophageal reflux PPI non-responders are not related to reflux [Internet]. *Neurogastroenterology & Motility*. 2015;27:1667-74. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/nmo.12666>
182. Yadlapati R, Tye M, Keefer L, Kahrilas PJ, Pandolfino JE. Psychosocial Distress and Quality of Life Impairment Are Associated With Symptom Severity in PPI Non-Responders With Normal Impedance-pH Profiles. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(1):31-8.
183. Kahrilas PJ, Keefer L, Pandolfino JE. Patients with refractory reflux symptoms: What do they have and how should they be managed? *Neurogastroenterol Motil*. 2015;27(9):1195-201.
184. Riehl ME, Keefer L. Hypnotherapy for Esophageal Disorders. *Am J Clin Hypn*. 2015;58(1):22-33.
185. El-Serag H, Becher A, Jones R. Systematic review: persistent reflux symptoms on proton pump inhibitor therapy in primary care and community studies. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32(6):720-37.
186. Taft TH, Guadagnoli L, Carlson DA, Kou W, Keefer L, Pandolfino J. Validation of the Short-Form Esophageal Hypervigilance and Anxiety Scale. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(2):e64-73.
187. Guadagnoli L, Yadlapati R, Taft T, Pandolfino JE, Tye M, Keefer L. Esophageal hypervigilance is prevalent across gastroesophageal reflux disease presentations. *Neurogastroenterol Motil*. 2021;33(8):e14081.
188. Gagliardi D, Makihara S, Corsi PR, Viana A de T, Wiczler MV, Nakakubo S, et al. Microbial flora of the normal esophagus. *Dis Esophagus*. 1998;11(4):248-50.
189. Pei Z. Bacterial biota in reflux esophagitis and Barrett's esophagus [Internet]. Vol. 11, *World Journal of Gastroenterology*. 2005. P. 7277. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v11.i46.7277>
190. Yang L, Francois F, Pei Z. Molecular Pathways: Pathogenesis and Clinical Implications of Microbiome Alteration in Esophagitis and Barrett Esophagus: Figure 1 [Internet]. *Clinical Cancer Research*. 2012;18:2138-44. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-11-0934>

Abordaje terapéutico de la enfermedad por reflujo gastroesofágico

Mariela Dulbecco  · Mauricio Guzmán 

Unidad de Neurogastroenterología, Servicio de Gastroenterología, Hospital Interzonal General de Agudos General José de San Martín, Universidad Nacional de La Plata, Buenos Aires, Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2022;52(2):153-165

Recibido: 04/05/2022 / Aceptado: 06/06/2022 / Publicado online: 27/06/2022 / <https://doi.org/10.52787/agl.v52i2.207>

Resumen

La enfermedad por reflujo gastroesofágico constituye uno de los motivos de consulta más frecuentes en la práctica gastroenterológica. Su diagnóstico es un desafío ya que los síntomas típicos suelen tener una baja sensibilidad y especificidad. No menos desafiante es su abordaje terapéutico, ya que requiere de un enfoque integral que debe tener en cuenta la presentación sintomática (síntomas típicos esofágicos o síntomas extraesofágicos), los hallazgos estructurales endoscópicos y las características motoras y funcionales. La correcta identificación de los fenotipos de la enfermedad por reflujo gastroesofágico es crucial para direccionar en cada caso el mejor tratamiento. En esta revisión, se propone otorgar al lector las mejores opciones terapéuticas según cada fenotipo y de acuerdo con las mejores evidencias disponibles en la actualidad.

Palabras claves. Enfermedad por reflujo gastroesofágico, fenotipos, enfermedad por reflujo no erosiva, esófago de Barrett.

Therapeutic Approach to Gastroesophageal Reflux Disease

Summary

Gastroesophageal reflux disease is one of the most frequent reasons for consultation in gastroenterological practice. Its diagnosis is a challenge since typical symptoms usually have a low sensitivity and specificity. No less challenging is its therapeutic approach, since it requires a comprehensive approach that must take into account the symptomatic presentation (typical esophageal symptoms or extra esophageal symptoms), endoscopic structural findings, and motor and functional characteristics. The correct identification of the phenotypes of gastroesophageal reflux disease is crucial to guide the best treatment in each case. In this review, it is proposed to provide the reader with the best therapeutic options according to each phenotype and in accordance with the best evidence currently available.

Keywords. Gastroesophageal reflux disease, phenotypes, non-erosive reflux disease, Barrett's esophagus.

Abreviaturas

ERGE: Enfermedad por reflujo gastroesofágico.

EE: Enfermedad por reflujo gastroesofágico erosiva.

EB: Esófago de Barrett.

EEl: Esfínter esofágico inferior.

UEG: Unión esófago-gástrica.

Correspondencia: Mauricio Guzmán
Correo electrónico: mauricioguzman76@hotmail.com

IBP: Inhibidor de bomba de protones.

BACP: Bloqueadores de ácidos competitivos de potasio.

ERNE: Enfermedad por reflujo no erosiva.

LA: Los Ángeles.

ACE: Adenocarcinoma de esófago.

AAS: Ácido acetil salicílico.

AINES: Antiinflamatorios no esteroideos.

RH: Reflujo hipersensitivo.

PF: Pirosis funcional.

Introducción

El abordaje de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) requiere un enfoque integral que debe tener en cuenta la presentación sintomática (síndrome sintomático esofágico típico o síntomas atípicos, extraesofágicos), los hallazgos estructurales endoscópicos y las características motoras y funcionales.¹ El objetivo del tratamiento de la ERGE consiste en el alivio sintomático, la curación del daño mucoso y la prevención de las complicaciones.²

Las decisiones terapéuticas diferirán según los fenotipos, definidos por las características anatómicas (presencia o no de hernia de hiato, complicaciones como esofagitis erosiva, estenosis, Barrett) y las alteraciones motoras y funcionales acompañantes (motilidad esofágica inefectiva, ausencia de reserva peristáltica).¹ Esto permite caracterizar a la ERGE en tres fenotipos: la enfermedad por reflujo gastroesofágico no erosiva (ERNE), la enfermedad por reflujo gastroesofágico erosiva (EE) y el esófago de Barrett (EB). Esta clasificación fisiopatológica se basa en la historia natural de la enfermedad, en la cual la mayoría de los pacientes con ERGE mantienen su fenotipo a lo largo del tiempo.³

El principal desafío en el abordaje terapéutico de la ERGE es identificar a aquellos pacientes que se van a beneficiar de cada uno de los diferentes tratamientos disponibles, que incluyen tanto el manejo médico como los tratamientos invasivos (cirugía). Estos últimos beneficiarán a los pacientes con ERGE bien definida con alteraciones estructurales, mientras que aquellos pacientes con trastornos funcionales que simulen la ERGE (confundidores del reflujo) o que se superpongan con esta se beneficiarán con neuromoduladores.⁴

Manejo médico

El objetivo del tratamiento de la ERGE consiste en el alivio sintomático, la curación del daño mucoso y la prevención de las complicaciones.²

El manejo médico incluye las modificaciones en el estilo de vida y la terapia farmacológica, principalmente con medicaciones que reducen la secreción ácida gástrica.¹

Modificaciones en el estilo de vida

Las recomendaciones con respecto a los cambios en el estilo de vida podrían resumirse en tres estrategias generales:²

1. Evitar los alimentos que puedan precipitar los síntomas (chocolate, menta, alcohol, comidas con alto contenido en grasas).
2. Evitar los alimentos que puedan provocar pirosis por una acción directa irritante (café, cítricos, gaseosas y comidas picantes).
3. Adoptar conductas terapéuticas, tanto posturales (elevación de la cabecera de la cama, elegir dormir sobre el lado lateral izquierdo) como también relacionadas con el cambio de hábitos (descenso de peso, cesación tabáquica, evitar comer acostado, esperar 2-3 horas para acostarse después de las comidas).²

Es importante remarcar que la evidencia que apoya estas recomendaciones suele ser limitada y variable, basada en estudios pequeños y no controlados, como únicas intervenciones terapéuticas. Todo esto hace que la interpretación y las recomendaciones definitivas sean difíciles.¹ Es razonable, por lo tanto, personalizar estas recomendaciones, sugiriendo evitar o utilizar con moderación los alimentos o actividades específicas que cada paciente identifique como desencadenantes de los síntomas.⁵

Con respecto a los alimentos, existen múltiples estudios que determinan los efectos de estos sobre la presión del esfínter esofágico inferior (EEI). El café, los cítricos y las comidas picantes no parecen tener efectos en la presión del EEI, pero sí podrían desencadenar los síntomas como irritantes directos. Por otro lado, el consumo de alcohol, el tabaquismo, el chocolate, la menta y los alimentos altos en grasas sí reducen la presión del EEI en los estudios de laboratorio.⁶⁻⁷

Existen mejores evidencias acerca del valor de los cambios posturales en el manejo de los síntomas nocturnos y el control de la exposición ácida nocturna. La elevación de la cabecera de la cama y dormir sobre el lado lateral izquierdo disminuyen el tiempo de exposición ácida y mejoran el tiempo de aclaramiento ácido.⁷ Esta maniobra postural se basa en que, al recostarse sobre el lado lateral derecho, la unión esófago-gástrica (UEG) se posiciona en un lugar dependiente del contenido gástrico, favoreciendo así el reflujo.¹

El corto tiempo de espera entre la ingesta de los

alimentos y la adquisición de la posición horizontal se asocia también a un aumento de los síntomas de reflujo y una mayor necesidad de medicación; por esto, se recomienda esperar al menos tres horas para recostarse después de comer.⁸

Con respecto al sobrepeso, existen numerosos estudios que han demostrado una correlación directa entre la obesidad y la ERGE, demostrando la eficacia que tiene la disminución de peso como intervención terapéutica en el manejo de sus síntomas. Un estudio documentó un 40% de reducción en los síntomas en quienes redujeron su índice de masa corporal en 3,5 kg/m² o más, en comparación con los controles.¹⁰

Terapia de supresión ácida

• Inhibidores de la bomba de protones

Los **inhibidores de la bomba de protones** (IBP) inhiben la secreción de ácido gástrico al inactivar de manera selectiva, no competitiva e irreversible, las moléculas H⁺- K⁺ ATPasa de las células parietales. Los efectos no son inmediatos porque el IBP necesita concentrarse en los canalículos secretores ácidos de dichas células antes de inhibir la bomba de protones. La producción de ácido se suprime hasta que se regeneran nuevas bombas.⁴ Vale la pena resaltar que los IBP no actúan sobre los mecanismos fisiopatológicos de la ERGE ni tampoco reducen el número de eventos de reflujo; en cambio, alteran el pH del reflujo a débilmente ácido o alcalino.¹¹

Los IBP son la medicación más prescrita y el tratamiento médico de primera línea de la ERGE. Esto se debe a que son consistentemente superiores a los anti H₂ en el alivio de los síntomas típicos, la curación mucosa y el mantenimiento de esta. Estos datos surgen de un metaanálisis de Cochrane, que incluyó 134 estudios con un total de 35.978 pacientes, en el que se evidenció la superioridad de los IBP frente a todas las otras terapias farmacológicas. La tasa de persistencia de la esofagitis a las 4 semanas fue del 31,5% en los pacientes con IBP en comparación con el 61,5% de los pacientes que recibieron anti H₂ (RR de persistencia a las 4 semanas 0,50, IC 95% 0,45 a 0,56) y un número necesario a tratar (NNT) de 3 (IC 95% 3 a 4). También se demostró la superioridad de los IBP frente a los anti H₂ para la mejoría de los síntomas, con una persistencia de síntomas del 35% para los IBP y del 58% para los anti H₂ (RR de persistencia de los síntomas a las 4 semanas 0,57, IC 95% 0,48 a 0,68) con un NNT de 4 (95% CI 3 a 5).¹²

• Tipos de IBP

Existen en la actualidad diferentes IBP disponibles.

Sus dosis estándar son:

OMEPRAZOL	20 mg
PANTOPRAZOL	40 mg
LANSOPRAZOL	30 mg
ESOMEPRAZOL	40 mg
RABEPRAZOL	20 mg
DEXLANSOPRAZOL	60 mg

Todos los IBP (salvo el dexlansoprazol) deben ser administrados 30-60 minutos antes de las comidas para asegurar su máxima eficacia.

Las moléculas de H⁺- K⁺ ATPasa se sintetizan dentro del retículo endoplásmico de las células parietales y se almacenan en las vesículas del aparato de Golgi hasta que son llevadas a la superficie apical de las células, en respuesta a la estimulación funcional. Los IBP solo bloquean las moléculas que están presentes en la superficie, mientras que las moléculas inactivas dentro de la célula pueden escapar de la inhibición; por ende, el máximo efecto anti-secretor se logra con la estimulación que genera la llegada del alimento al estómago sobre las células parietales y el consecuente estímulo del receptor de gastrina. Es por este motivo que se debe indicar a los pacientes que, pasados los 30-60 minutos de la toma del IBP, consuman algún alimento.¹³

El dexlansoprazol, en cambio, es un IBP de liberación dual, que presenta una primera absorción en duodeno y, posteriormente, en el resto del intestino delgado, siendo su eficacia independiente del tiempo en relación con las ingestas de comida, lo que permite su administración con los alimentos. Otro de los beneficios de esta tecnología innovadora de absorción es la prolongación del tiempo de concentración plasmática del fármaco en comparación con el resto de los IBP.¹⁴ En dos estudios controlados aleatorizados que incluyeron a 4.092 pacientes, en los que se evaluó la seguridad y la eficacia para el alivio de la EE, se demostró que, en dosis de 60 mg y 90 mg, fue superior al lansoprazol 30 mg en la curación mucosa en las esofagitis moderadas a severas a las 8 semanas (86% versus 79% y 90% versus 85% respectivamente, *p* < 0,05). De esta manera, se concluyó que 90 mg de dexlansoprazol fueron significativamente superiores a 30 mg de lansoprazol para la cicatrización de la esofagitis moderada y severa, con una ganancia terapéutica del 8%. Esta ganancia terapéutica sugiere que un 25-30% de los pacientes que no curan su esofagitis con lansoprazol después de las 8 semanas de tratamiento podrían curarse con dexlansoprazol 90 mg (NNT de 13).¹⁵

Cabe mencionar también el beneficio clínico modesto, pero significativo, del esomeprazol en el tratamiento de la esofagitis erosiva. Esto quedó demostrado en un metaanálisis realizado por Spiegel y col., en el que se evidenció un riesgo relativo del 5% en la probabilidad de curación mucosa, con disminución del riesgo absoluto en un 4% y un NNT de 25 a 8 semanas.¹⁶

Desde el punto de vista clínico, todos los IBP pueden considerarse equivalentes ya que difieren poco en sus tasas de control sintomático y de curación del daño mucoso.¹² No obstante, los expertos resaltan los beneficios, mencionados anteriormente, del dexlansoprazol y el esomeprazol para ser considerados como fármacos de primera elección.

Si bien, como mencionamos previamente, hay pocas diferencias entre los distintos IBP, la estrategia de rotar de un IBP a otro en pacientes con respuesta terapéutica insuficiente es válida y surge de la variabilidad individual en el control del pH gástrico entre los diferentes IBP.¹⁷ Algunos estudios sugieren que las diferencias genéticas en el metabolismo del CYP2C19 afectan la respuesta al IBP. Por lo tanto, si se considerara la estrategia de rotar el IBP, sería una buena elección cambiar por uno que no dependa de este metabolismo (rabeprazol, por ejemplo).¹⁸

• Modos de uso y discontinuación de los IBP

Los IBP pueden ser utilizados de forma intermitente (“tratamiento a demanda”) o como tratamiento a largo plazo (“tratamiento de mantenimiento” o “tratamiento continuo”).

El tratamiento de forma intermitente o a demanda consiste en tomar el IBP cuando aparecen los síntomas y suspenderlos cuando estos mejoran.

El tratamiento de mantenimiento o continuo consiste en la toma ininterrumpida del IBP, teniendo siempre como objetivo utilizar la dosis mínima efectiva para lograr la supresión ácida que controle los síntomas o mantenga la curación mucosa.

Estas modalidades terapéuticas, así como sus indicaciones y eficacia, las abordaremos más adelante dentro del enfoque según los fenotipos de la ERGE.

El modo de discontinuación del IBP (cuando estuviese indicado) es un área de controversia. Se ha planteado que la suspensión de este podría generar un potencial “rebote”, con una hipersecreción ácida, lo que resultaría en un recrudecimiento de los síntomas de reflujo.¹⁹ Se considera la hipersecreción ácida de rebote como un fenómeno fisiológico, que resulta del incremento del pH gástrico, con el consecuente aumento de la gastrina que promueve la proliferación de las células parietales y las enterocromafines, aumentando así la capacidad del estó-

mago de producir ácido. Esto llevó a plantear estrategias de discontinuación, pudiéndose optar por la suspensión abrupta o la suspensión paulatina. Cualquiera de estas opciones puede ser considerada. Un estudio que las comparó no encontró diferencias significativas en los días libres de síntomas y la probabilidad de continuar libre de IBP a los 6 meses.²⁰ En cualquier caso, se debe advertir a los pacientes de esta posibilidad de reaparición de los síntomas y de su manejo con medicación alternativa (véase el manejo por fenotipos).

• Efectos adversos

El uso a largo plazo de los IBP se ha relacionado con múltiples y diversos efectos adversos, incluyendo una reducción en la absorción de micronutrientes (vitamina B12, magnesio), infecciones gastrointestinales y pulmonares, osteoporosis, riesgo de fracturas, enfermedad cardíaca, enfermedad renal y demencia.²¹

Estos se presumen como consecuencia de la supresión crónica del ácido gástrico y surgen de múltiples estudios observacionales, en los que la mayoría de las asociaciones pueden ser susceptibles a sesgos y factores confundidores, siendo poco probable que representen relaciones de causa y efecto, y dando como resultado una calidad de la evidencia baja o muy baja para todos los efectos adversos reportados.²²

Si bien aún faltan estudios prospectivos bien diseñados que evalúen la asociación causal entre el uso del IBP y los efectos adversos, vale la pena mencionar un estudio reciente, controlado, de 17.598 pacientes. Estos eran pacientes con enfermedad coronaria, anticoagulados o en tratamiento con AAS, y que fueron aleatorizados a recibir IBP o placebo. Este estudio no encontró diferencias significativas en ninguno de los efectos adversos mencionados, a excepción de las infecciones entéricas, con un aumento modesto del riesgo (1,4% en IBP contra el 1,0% en placebo; OR 1,33; IC 95%; 1,01-1,75).²³

Por ende, cuando los IBP se indican adecuadamente, los beneficios superan los potenciales riesgos. Cuando los IBP se prescriben de manera inapropiada o innecesaria, los riesgos modestos se vuelven importantes, porque no hay un potencial beneficio.²¹

• Anti histamínicos H2

Los anti H2 bloquean la secreción de ácido al competir por los receptores de histamina en las células parietales gástricas.⁴ Como mencionamos anteriormente, son menos efectivos que los IBP en la curación mucosa y su mantenimiento, así como en la remisión de los síntomas.¹²

Algunos estudios demostraron un mejor control del pH intragástrico durante la noche.²⁴

• Tipos de anti H2

Ya es bien conocido el retiro del mercado de la ranitidina por una disposición de la ANMAT en el 2020, por detectarse una impureza denominada N-nitrosodimetilamina (NDMA) que podría tratarse de un probable carcinógeno humano.²⁵ Existen, sin embargo, otras formulaciones disponibles y seguras, como la famotidina, la cimetidina y la nizatidina.¹¹

• Modos de uso

Su uso a largo plazo se encuentra limitado por la taquifilaxia rápida que generan (dentro de los 7 días), por lo cual la indicación como tratamiento continuo debe desaconsejarse.²⁴

Podrían considerarse como alternativa, menos efectiva que los IBP, en el tratamiento a demanda de la ERGE, por el rápido alivio de los síntomas que generan.¹¹

También pueden utilizarse en la discontinuación de los IBP, una vez alcanzada la remisión de los síntomas.²⁶

• Bloqueadores de ácido competitivos de potasio

Estos fármacos suprimen la secreción de ácido gástrico al inhibir mediante una unión covalente iónica reversible a la región K⁺ de las moléculas H⁺, K⁺ ATPasa de las células parietales.¹¹

A diferencia de los IBP, los bloqueadores de ácidos competitivos de potasio (BACP) tienen un rápido comienzo de acción, una vida media prolongada y un profundo efecto inhibitorio; desde el primer día de administración se alcanza una rápida supresión ácida y se llega a niveles de pH intragástricos más altos.¹¹

A pesar de estas ventajas teóricas sobre los IBP, la evidencia no ha demostrado datos concluyentes en cuanto a la superioridad en el control sintomático y la curación mucosa con estos nuevos fármacos.²⁷ En un metaanálisis reciente que incluyó 6 estudios asiáticos, se demostró una eficacia similar entre el vonoprazan y los IBP en el tratamiento de la ERGE con un RR de 1,06 (95% CI: 0,99-1,13; *p* = 0,09) y un perfil de seguridad similar entre los fármacos; pero, en el análisis de subgrupos, en pacientes con esofagitis severa (C o D), el vonoprazan mostró un beneficio marginal en la curación mucosa con respecto a los IBP.²⁸

• Tipos de BACP

Vanoprazan y tegoprazan son las formulaciones desarrolladas, pero aún no se encuentran disponibles de forma global, estando solo aprobados en algunos países de Asia, como Japón y Corea del Sur.¹¹ Las guías de recomendación japonesas posicionan a estos fármacos como de primera línea ante las esofagitis severas.²⁹

• Antiácidos

Son compuestos a base de aluminio, calcio o magnesio. Neutralizan el ácido gástrico, sin reducir su secreción.⁴

No proporcionan un alivio prolongado de los síntomas ni curación mucosa ni previenen las complicaciones de la ERGE.⁴

Son relativamente seguros, pero las formulaciones que contienen magnesio pueden generar diarrea y las que contienen aluminio, constipación.¹¹

Su uso es a demanda y su principal ventaja es el rápido alivio de los síntomas. No puede recomendarse uno sobre otro debido a la falta de información acerca de este punto.⁴

Alginatos

Son polímeros de polisacáridos naturales, que precipitan formando un gel viscoso al entrar en contacto con el ácido gástrico. Actúan creando una barrera física contra el reflujo del contenido gástrico.⁴ Proveen un rápido alivio, con inicio de acción en menos de 5 minutos y una duración aproximada de 90 minutos.³⁰

Son particularmente útiles para neutralizar el *acid pocket*. Este consiste en una capa de ácido sobrenadante en el estómago proximal, cercana a la UEG, que se genera en el período posprandial. El gel de alginato actúa desplazando este *acid pocket* y formando una barrera farmacológica hacia distal, evitando su ingreso al esófago.³¹

Cuando se usan en combinación con un antiácido, los alginatos son mejores para el control de la pirosis y el tiempo de exposición ácida que los antiácidos solos.³²

Su principal uso es la utilización en forma permanente, en combinación con los IBP, para el manejo del reflujo ácido y no ácido asociado a síntomas esofágicos y principalmente extraesofágicos.¹¹

En una revisión reciente de la literatura sobre el tratamiento de síntomas atípicos (reflujo faringo-laríngeo), se avaló su uso como terapia adjunta a los IBP o como alternativa a estos.³³

Proquinéticos

Los proquinéticos son agentes que aumentan la presión del EEI y el vaciamiento gástrico. Entre ellos, se destacan la metoclopramida, domperidona, cinitapride e itopride. La evidencia para su uso en los pacientes con ERGE es limitada. En un metaanálisis del 2014 de 12 estudios aleatorizados y controlados se encontró solo una modesta mejoría sintomática al agregar proquinéticos al tratamiento con IBP, sin mejoría en la curación mucosa, pero con un aumento significativo en los efectos adversos.³⁴

En un estudio reciente de 21 voluntarios sanos se evaluó el prucalopride, un agonista 5HT₄ utilizado para el

tratamiento de la constipación, que demostró una mejoría en el vaciamiento gástrico y en el tiempo de exposición ácida. Aún faltan estudios para valorar su utilidad clínica en el manejo de la ERGE.³⁵

Hasta el día de hoy, no existe evidencia suficiente para recomendarlos para el tratamiento de la ERGE, y por sus efectos adversos a largo plazo son desaconsejados.¹

Baclofeno

Es un agonista GABA_B que actúa disminuyendo las relajaciones transitorias del EEI que dan lugar a los eventos de reflujo. Disminuye el número de eventos de reflujo posprandial (ácidos y no ácidos) y los reflujos nocturnos.²⁵⁻²⁶ Sus efectos en el sistema nervioso central constituyen su principal limitante, dado que puede generar somnolencia, confusión, debilidad o temblores.³⁸

Podría considerarse, en casos altamente seleccionados, una prueba de baclofeno en dosis de 5 a 20 mg 3 veces al día en pacientes con documentación objetiva de reflujo sintomático a pesar de la terapia óptima con IBP. Esto se consideraría en casos excepcionales, dado los efectos tóxicos de la droga.³⁹

Sucralfato

Es un agente protector de la mucosa, formado por hidróxido de aluminio y sulfato de sucrosa, que se une a la mucosa digestiva. Es pobremente absorbido y no tiene toxicidad sistémica. La evidencia de su eficacia en el manejo de la ERGE es limitada. Algunos estudios han evidenciado mejoría versus placebo, pero no se han comparado con los IBP, que son claramente las drogas de elección.⁴⁰

Su uso se encuentra muy limitado en la actualidad, dado el arsenal terapéutico disponible actualmente.¹

Manejo quirúrgico

Funduplicatura

La funduplicatura se considera el *gold estándar* entre los procedimientos antirreflujo, por su eficacia en modificar los parámetros fisiopatológicos de la ERGE. Este procedimiento crea una barrera al reflujo del contenido gástrico (ácido o no ácido) y, así, se convierte en un tratamiento efectivo para el control del reflujo.¹

Los pacientes con síntomas típicos de ERGE y buena respuesta a IBP o los que tienen pH-metría patológica con correlación sintomática positiva son los que mejor responden al tratamiento quirúrgico.⁴¹

La funduplicatura laparoscópica se inició en 1991, siendo actualmente el método de elección y desplazando el abordaje por cirugía abierta.¹

• Seguridad y efectos adversos

Es un procedimiento seguro, cuando es realizado en

centros de experiencia. La mortalidad postoperatoria reportada es baja, menor al 1%.⁴²

Los efectos adversos más frecuentes son los relacionados con la acumulación de gas, disfagia postoperatoria y diarrea.⁴² Los síntomas relacionados al gas se dan en hasta un 85% de los pacientes y se deben a la incapacidad de relajar la UEG en respuesta a la distensión gástrica, lo que resulta en distensión abdominal, saciedad precoz, dolor abdominal, flatulencias e imposibilidad de eructar y vomitar. Usualmente mejoran dentro del año de la cirugía.⁴²

La aparición de disfagia postoperatoria es esperable en las primeras 2 a 6 semanas postcirugía, sobre todo para sólidos, y tiene resolución espontánea dentro de los 2 a 3 meses. Sin embargo, un porcentaje de entre 3-24% de los pacientes persiste con disfagia y requiere evaluación y tratamiento.⁴² En la actualidad, y con la disponibilidad de la manometría esofágica de alta resolución, puede predecirse la aparición de la disfagia posfunduplicatura ante la ausencia de reserva peristáltica, evidenciada con el desafío de los múltiples tragos rápidos.⁴³

La aparición de estos efectos no deseados derivó en el interés de definir el tipo de funduplicatura más conveniente, comparando la funduplicatura completa de 360° (Nissen) con la funduplicatura parcial (Toupet o Dor). Las funduplicaturas parciales se plantean como una alternativa ante un compromiso de la motilidad esofágica, ya que estas tienen similar eficacia en resolver los síntomas, pero resultan en menor desarrollo de disfagia postoperatoria, problemas con la producción de gas y la habilidad de eructar o vomitar. Sin embargo, las funduplicaturas parciales también podrían tener una mayor tasa de recurrencia de ERGE.⁴⁴

• Eficacia a largo plazo

La duración de la cirugía antirreflujo en términos de control de los síntomas ha sido un tema de particular interés, debido a la importancia de definir el control de los síntomas a largo plazo y, así, soslayar riesgos y beneficios de la cirugía por sobre el tratamiento médico.

En un estudio de seguimiento a 10 años, en el que se evaluó al 84% de 247 pacientes con ERGE que habían sido inicialmente aleatorizados a recibir tratamiento médico o cirugía, se observó que el 92% de los pacientes tratados medicamente continuaban recibiendo medicación antirreflujo, y un porcentaje tan alto como el 62% de los que habían recibido tratamiento quirúrgico habían reiniciado la misma. Este estudio concluye que la cirugía no debe ser pensada como una estrategia para abandonar de forma definitiva el uso de medicación.⁴⁵

Una revisión sistemática y metaanálisis de 7 ensayos clínicos controlados y aleatorizados se enfocó en la res-

puesta sintomática y encuestas de satisfacción. Se concluyó que la pirosis y la regurgitación fueron menos frecuentes en los pacientes con funduplicatura que en los pacientes con IBP y que, aunque una considerable proporción de los pacientes tuvo que recurrir a medicación postcirugía, estos se mostraban más satisfechos con su tratamiento en el corto y mediano plazo, y la mayoría manifestó que volvería a elegirla.⁴⁶

Otra revisión del 2015 de Cochrane, que evaluó 4 estudios, con 1.160 pacientes, concluyó que aún es incierto y que faltan estudios para evaluar los riesgos y los beneficios de la cirugía en comparación con el tratamiento a largo plazo de los IBP.⁴⁷

Si bien la indicación debe ser personalizada según cada caso clínico, en la última guía americana de manejo de ERGE se recomienda la cirugía antirreflujo como opción en pacientes con evidencia objetiva de ERGE: aquellos con ERGE erosiva de alto grado (LA grado C o D), grandes hernias hiatales y /o persistencia de síntomas de ERGE.¹

Sistema de control de reflujo magnético laparoscópico

El sistema de control de reflujo magnético laparoscópico (LINX) consiste en una serie de magnetos interconectados por cables de titanio que forman una pulsera expandible, que se coloca mediante laparoscopia alrededor del esófago distal, reforzando el EEI para prevenir los eventos de reflujo. El paso del bolo alimenticio a través de la UEG se logra debido a que la fuerza de los magnetos disminuye a medida que la distancia entre estos aumenta. La habilidad de eructar o vomitar se conserva ya que el aumento de la presión abdominal en estas situaciones típicamente sobrepasa la presión de apertura de los dispositivos. Este sistema se desarrolló como una alternativa menos invasiva y más fácilmente reversible que la funduplicatura.⁴⁸

En términos de eficacia, la inserción del dispositivo se asocia a una mejoría de los síntomas de reflujo, especialmente los relacionados con el volumen, como la regurgitación, y a una disminución del tiempo de exposición ácida.⁴⁸

En un estudio reciente aleatorizado se estableció la superioridad del dispositivo en el control de la regurgitación respecto de aumentar la dosis de IBP a dos veces por día.⁴⁹ Si bien no existen estudios controlados aleatorizados que comparen este dispositivo con la funduplicatura, estudios observacionales y revisiones sistemáticas evidenciaron que el esfínter laparoscópico tiene tiempos más cortos tanto operatorios como de estadía hospitalaria, menos efectos adversos relacionados con el gas y mayor capacidad conservada de vomitar y eructar. No habría diferencias sig-

nificativas en el control de los síntomas, el uso de IBP postoperatorio y complicaciones mayores.¹

La inserción del dispositivo es segura. En una revisión sobre 1042 dispositivos implantados en 82 centros, se reportó un 0,1% de complicaciones intra/perioperatorias, 1,3% de readmisiones hospitalarias, 5,6% de dilataciones endoscópicas y 3,4% de cirugía para remoción, ninguna de emergencia, todas por disfagia. No se evidenciaron migraciones ni mal funcionamiento. La erosión, que era un efecto temido, se reportó en un solo paciente (0,1%). Debe remarcar que los pacientes con estos dispositivos tienen contraindicada la realización de resonancias.⁵⁰

En cuanto a las indicaciones, esta técnica se encuentra limitada a pacientes que no presenten hernias hiatales grandes y puede considerarse como una alternativa a la funduplicatura en pacientes con regurgitación que fallaron al tratamiento médico.¹ En la actualidad, en los países desarrollados que disponen del método y tienen experiencia, ha reemplazado a la funduplicatura, en un subgrupo de pacientes.

Abordaje terapéutico según los fenotipos

Existen tres fenotipos en la ERGE: la enfermedad por reflujo gastroesofágico no erosiva (ERNE), la EE y el EB. Esta clasificación se basa en que la mayoría de los pacientes con ERGE mantienen su fenotipo a lo largo del tiempo.⁵¹ Este modelo surge en contraposición al paradigma de la ERGE como un espectro continuo en el cual la variante no erosiva podría progresar en el tiempo a las complicaciones.⁵¹

Los datos longitudinales respaldan el concepto de fenotipos, ya que demuestran que la progresión de una enfermedad no erosiva a esofagitis de alto grado o esófago de Barret es muy poco frecuente.⁵¹ Esto se basa en que los determinantes fisiopatológicos de cada fenotipo son diferentes. Está bien establecido que los factores que determinan la lesión mucosa difieren de los factores que determinan los síntomas; por ende, no sería razonable que las estrategias de tratamiento fueran las mismas para todos los pacientes con ERGE.³ Asimismo, los pacientes con fenotipo de EE severa o EB presentan claros predisponentes (sexo masculino, raza blanca, obesos, antecedentes familiares) en contraposición con el fenotipo no erosivo, en el que no se identifica predilección ni de género ni de raza.³

La hipersensibilidad esofágica es otro determinante fisiopatológico de los fenotipos de la ERGE. Su influencia en estos varía ampliamente, siendo más significativa en la ERNE y categórica en los trastornos funcionales esofágicos (reflujo hipersensitivo y pirosis funcional).⁵²

Los trastornos funcionales esofágicos, definidos por

Roma IV, pueden superponerse con la ERGE; es por este motivo que abordaremos también su tratamiento.

Conocer la fisiopatología de la ERGE y, así, los fenotipos es fundamental para abordar de forma correcta a los pacientes.

Manejo del paciente con EE

La esofagitis se define endoscópicamente mediante la clasificación de Los Ángeles (LA), según el grado de lesión mucosa.

• EE severa (LA grados C y D)

Las esofagitis severas están determinadas fisiopatológicamente por la incompetencia grosera de la UEG. Esta puede ser definida por un EEI hipotensivo y/o la presencia de una hernia de hiato, y se caracteriza por un predominio de reflujo supino y un mal aclaramiento del ácido. Esto genera una exposición ácida del esófago distal muy prolongada.³

Estos determinantes fisiopatológicos suelen ser fijos o irreversibles, lo que condiciona al paciente a un tratamiento con terapia antisecretora a largo plazo o a cirugía antirreflujo.

El objetivo terapéutico en las esofagitis severas es la curación mucosa, el mantenimiento de esta y el control de los síntomas.

El tratamiento médico indicado en las EE de alto grado son los IBP en forma continua para mantener la curación mucosa, ya que el 100% de los pacientes con esofagitis grado C recaen a los 6 meses de suspender la medicación e, incluso, puede darse tan rápido como a las 2 semanas.⁵³

Una vez instaurado el tratamiento con IBP, está indicado a las 8 semanas la realización de una nueva endoscopia para certificar la curación mucosa y descartar un EB subyacente, ya que la presencia de inflamación esofágica severa podría enmascararlo.¹

Posteriormente, se indica la dosis mínima efectiva, es decir, la dosis mínima que controla los síntomas y mantiene la curación mucosa.¹

• EE leve (LA grados A y B)

Los pacientes con grados leves de esofagitis presentan un compromiso menos severo de la UEG.³ Los determinantes fisiopatológicos de la EE de bajo grado se superponen con los de la ERNE.

El hallazgo de una esofagitis grado A ha sido desestimado en el consenso de Lyon como evidencia concluyente de ERGE; es considerada inespecífica y puede encontrarse en sujetos asintomáticos.⁵⁴ Asimismo, la esofagitis grado A tiene una baja probabilidad de progresión a gra-

dos más severos y tiene posibilidad de regresión espontánea. Esto quedó evidenciado en un estudio prospectivo a 5 años, en el cual un tercio de los pacientes con esofagitis LA A tuvo una resolución de esta sin tomar IBP, y otro porcentaje (38%) persistió con la esofagitis LA A sin progresión.⁵⁵

Si bien la esofagitis grado B se considera una evidencia adecuada para iniciar el tratamiento con IBP, los problemas de variabilidad interobservador llevaron a que los expertos en el consenso de Lyon consideren que la evidencia tampoco es concluyente para el diagnóstico definitivo de ERGE.⁵⁴ Sin embargo, en la actualidad, hay cada vez más aceptación entre los expertos respecto de que la esofagitis grado B sea considerada suficiente para un diagnóstico definitivo de ERGE.¹

En una revisión reciente de la historia natural, se evidenció una progresión de los grados leves a severos de esofagitis entre un 1 y un 22%.⁵¹

Es por este motivo que, en las esofagitis leves, a diferencia de las severas, el objetivo terapéutico es el control de los síntomas, por lo cual podría ser posible reducir o incluso eliminar el tratamiento médico.¹

Manejo del paciente con EB

El esófago de Barrett es un cambio metaplásico del esófago distal en el que el epitelio escamoso normal es reemplazado por epitelio cilíndrico especializado con células caliciformes, en pacientes con una apariencia endoscópica de mucosa asalmonada mayor a 1 cm. Es el único precursor conocido del adenocarcinoma de esófago (ACE).⁵⁶

El EB es casi siempre diagnosticado en la primera endoscopia y es poco frecuente que se desarrolle en pacientes con ERNE o EE.⁵¹ Es por este motivo que se recomienda solo una endoscopia de detección de EB en los pacientes con síntomas de ERGE.⁵⁶

Algunos determinantes fisiopatológicos del EB se comparten con la EE severa, como la presencia de hernia de hiato, el EEI hipotensivo, la motilidad esofágica inefectiva y la obesidad central. Se asocia a una exposición crónica severa ácida y también biliar.⁵⁷ También se identifican factores predisponentes, como los síntomas crónicos de reflujo (síntomas semanales por más de 5 años), el sexo masculino, la edad mayor de 50 años, el tabaquismo, la raza blanca, la ya mencionada obesidad central y la historia familiar de EB o ACE.⁵⁶

El objetivo del tratamiento en el EB es la supresión ácida continua con IBP para cumplir la función de prevenir la progresión a displasia y ACE.

En un metaanálisis de estudios observacionales, que incluyó a 2.813 pacientes con EB, se evidenció una reducción del 71% del riesgo de desarrollar displasia de alto

grado y adenocarcinoma de esófago con el uso de IBP, apoyando su rol como tratamiento quimiopreventivo.⁵⁸

En lo que respecta a la dosis de IBP (simple versus doble), no existe un claro beneficio en aumentar la dosis del IBP con respecto a la oncogénesis, por lo que en la última guía de recomendación de manejo de EB solo se recomienda considerar dosis más altas en los pacientes que lo requieran para el control de sus síntomas.⁵⁶

La evidencia tampoco es concluyente con el uso quimiopreventivo del ácido acetil salicílico (AAS). El AAS y los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) inhiben varias vías de la oncogénesis, incluyendo la del ACE, especialmente la vía de la ciclooxigenasa, que es un mediador clave en la regulación positiva de la cascada inflamatoria de diversos factores oncogénicos. En el estudio prospectivo de quimiopreención AspECT, que se realizó en 84 centros del Reino Unido y 1 centro de Canadá, y en el que se aleatorizó a 2.557 pacientes con EB a recibir dosis bajas y dosis altas de IBP con o sin AAS, evaluaron la progresión a displasia, ACE o muerte a los 8 a 9 años. Este estudio demostró que las dosis altas fueron superiores a las dosis bajas, no encontrándose diferencias significativas a favor del uso del AAS.⁵⁹ A pesar de estos datos, la última guía de recomendación americana no pudo hacer ninguna recomendación a favor o en contra del uso de AAS como quimiopreención en el EB, por falta de evidencia.⁵⁶

La cirugía antirreflujo en el EB no debe considerarse como un tratamiento antineoplásico. La evidencia disponible no ha demostrado ser más efectiva en disminuir el riesgo de displasia o ACE que el tratamiento médico, sumado a los riesgos inherentes a la cirugía.⁵⁶

Manejo del paciente con ERNE

Como mencionamos anteriormente, los determinantes fisiopatológicos de la ERNE se superponen con los de la enfermedad erosiva leve. Existe un aumento de la sensibilidad esofágica y una exposición al reflujo ácido con predominio de la exposición de pie. A diferencia del fenotipo erosivo, estos pacientes no tienen una predilección según raza o género ni asociación con sobrepeso.³

El aumento de la sensibilidad esofágica está definido por alteraciones en la integridad estructural de la mucosa (que facilitarían la exposición de los nervios subepiteliales sensoriales al reflujo) y la activación de las vías neuronales que median el dolor (con un aumento de la percepción dolorosa a través de mecanismos periféricos y centrales).³

El objetivo del tratamiento en la ERNE es el control sintomático, siendo los IBP a demanda el tratamiento de elección. Esta estrategia consiste en tomar el IBP cuando aparecen los síntomas y suspenderlos al mejorar.

Un estudio que incluyó a 774 pacientes comparó el tratamiento a demanda, el tratamiento continuo o el placebo en los pacientes con ERNE. En este estudio, el tratamiento a demanda fue igual de efectivo en el control de los síntomas (medido como días libres de síntomas) que el tratamiento continuo.⁶⁰

En el proceso de discontinuar los IBP, debe advertirse a los pacientes que pueden desarrollar síntomas transitorios por la hipersecreción ácida de rebote. Durante este período pueden indicarse opciones farmacológicas de menor potencia, como los antiácidos o anti H2 para controlar los síntomas.⁶¹

Abordaje terapéutico de los trastornos funcionales esofágicos

Si bien el reflujo hipersensitivo y la pirosis funcional no son parte del espectro de la ERGE, estos se presentan sintomáticamente con pirosis, pudiendo actuar como confundidores en el abordaje inicial de los pacientes o superponerse al reflujo gastroesofágico ya establecido. Los determinantes fisiopatológicos de estas entidades son la hipersensibilidad visceral y la hipervigilancia, en un contexto de exposición ácida fisiológica y función motora esofágica normal o limítrofe. Los tratamientos enfocados en las alteraciones motoras sutiles o en la exposición ácida suelen ser insuficientes y poco efectivos. En contraste, las estrategias de modulación de las respuestas periféricas o las percepciones centrales suelen ser más exitosas.⁵²

Manejo del paciente con reflujo hipersensitivo (RH)

El RH se define sobre la base de los criterios diagnósticos de Roma IV:

1. Síntomas retroesternales que incluyen pirosis o dolor.
2. Endoscopia normal y ausencia de esofagitis eosinofílica.
3. Ausencia de trastornos motores.
4. Evidencia de que los síntomas son desencadenados por eventos de reflujo a pesar del tiempo de exposición ácida normal por pH-metría (asociación sintomática positiva, tiempo de exposición ácida normal).⁵²

En este caso los determinantes fisiopatológicos son la hipersensibilidad esofágica, con un aumento de la sensibilización tanto central como periférica. Está relacionado con umbrales de estimulación más bajos, ya que se han identificado un aumento de los receptores al ácido y alteraciones en la percepción del dolor.³⁻⁴

El abordaje terapéutico consiste en una combinación de IBP y neuromoduladores (véase pirosis funcional).

Manejo del paciente con pirosis funcional (PF)

La pirosis funcional es definida por Roma IV sobre la base de los siguientes criterios:

1. Ardor retroesternal o dolor.
2. Sin alivio con el tratamiento adecuado con IBP.
3. Ausencia de evidencia de ERGE o esofagitis eosinofílica como la causa de los síntomas.
4. Ausencia de evidencia de trastornos motores esofágicos.⁵²

Estos pacientes evidencian, en el monitoreo ambulatorio con pH-metría sin IBP, una exposición ácida fisiológica sin asociación sintomática con reflujo (índice sintomático y SAP negativos). También puede existir una superposición de PF con ERGE. Esta puede darse en el contexto de pacientes con ERGE ya demostrado, los cuales persisten con síntomas a pesar del tratamiento con IBP y que, al realizarles un monitoreo ambulatorio de reflujo, en este caso con IBP, se evidencian las características descritas.⁶²

Los determinantes fisiopatológicos de esta se basan principalmente en la hipersensibilidad esofágica, con mayor percepción del dolor a través de mecanismos periféricos y centrales. Los trastornos de ansiedad y el estrés se encuentran asociados ya que pueden aumentar las respuestas centrales a estímulos esofágicos.³

La historia natural de los pacientes con pirosis funcional ha sido menos estudiada. Un estudio de 40 pacientes evidenció que el 66% persistían sintomáticos a los 22 meses, lo que apoya la cronicidad de esta entidad.⁶²

En estos pacientes, el tratamiento con IBP no es efectivo y los tratamientos más invasivos como la cirugía antirreflujo deben evitarse.

El objetivo terapéutico incluye la resolución de los síntomas, la prevención de la recurrencia y la mejoría de la calidad de vida.⁶³⁻⁶⁴

Se han estudiado diferentes neuromoduladores para el tratamiento de la pirosis funcional, muchos basados en la experiencia sobre otros trastornos funcionales como el dolor torácico no cardiogénico.⁶³

Podemos mencionar los antidepresivos tricíclicos, siempre bajo la pauta de iniciar con la dosis más baja posible e ir aumentando lentamente. Las dosis objetivo de la amitriptilina son de 10-25 mg/día y usualmente se indican de noche. Dentro de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, se ha estudiado la fluoxetina en dosis de 20 mg/día, encontrándose un efecto beneficioso. La melatonina presenta un efecto modulador del dolor en dosis de 6 mg/día, y puede ser de utilidad en pacientes con trastornos del sueño asociados.⁶³

Dentro de las terapias alternativas, se encuentran la acupuntura y la hipnoterapia. La primera evidenció, en un estudio de 30 pacientes con pirosis refractaria a IBP, ser más efectiva en la mejoría de los síntomas que duplicar la dosis de IBP.⁶⁵ La hipnoterapia, en cambio, fue evaluada en la PF, demostrándose, en un pequeño estudio de 9 pacientes, una disminución significativa de los síntomas y de la hipervigilancia esofágica (ansiedad visceral) así como una mejoría de la calidad de vida.⁶⁶

Manejo del paciente con ERGE extraesofágico

Múltiples síntomas y entidades han sido atribuidos a la ERGE, siendo denominados síntomas extraesofágicos o ERGE atípico. Estos son un desafío para los médicos ya que suelen ser síntomas inespecíficos que se superponen y atribuyen a múltiples otros trastornos. A continuación, se describen algunos:¹¹

Trastornos laringeos	Tos, laringitis, estenosis subglótica, globus, granuloma de cuerdas vocales, irritación de cuerdas vocales, goteo posnasal, pólipos de cuerdas vocales
Trastornos orofaríngeos	Erosiones dentales, faringitis, ardor faríngeo, boca quemante, gingivitis, halitosis
Trastornos senos y oídos	Otitis media, sinusitis
Trastornos pulmonares	Bronquitis crónica, neumonía por aspiración, bronquiectasias, asma, fibrosis pulmonar idiopática
Trastornos del sueño	Insomnio, ronquidos, apneas del sueño

Si bien el consenso de Montreal reconoció que existe una relación establecida entre la ERGE y el asma, la tos crónica, la laringitis y las erosiones dentales, no se ha podido establecer una causalidad y los considera como de origen multifactorial, en donde la ERGE suele ser un cofactor, más que la causa.⁶⁷ Por este motivo, se recomienda que estos pacientes siempre sean evaluados por los respectivos especialistas, ya sea otorrinolaringólogos, alergistas, neumonólogos, fonoaudiólogos, antes de atribuirle los síntomas al reflujo.¹

La documentación del reflujo mediante endoscopia o monitoreo (pH-metría, pH-impedanciometría) tampoco establece causalidad entre la ERGE y los síntomas extraesofágicos. Los métodos más utilizados para determinar asociación sintomática (índice sintomático y asociación probabilística) se encuentran bien validados para la asociación de los síntomas típicos y el reflujo, pero son limitados para los síntomas extraesofágicos.

El abordaje terapéutico inicial está entonces determinado por la presencia o no de síntomas típicos (pirosis y regurgitación) concomitantes:¹

- Síntomas extraesofágicos sin síntomas típicos acompañantes: no se inicia IBP. Están indicadas las pruebas que evalúan la presencia de reflujo (endoscopia, pH-metría, pH-impedanciometría) antes de indicar un tratamiento.
- Síntomas extraesofágicos con síntomas típicos acompañantes: se indica una prueba terapéutica con IBP, dosis doble por 8 a 12 semanas. Si no hay respuesta del síntoma atípico, deben suspenderse los IBP e iniciarse las pruebas que evalúan la presencia o no de reflujo.

Como mencionamos anteriormente, el agregado de alginatos, en forma permanente, ante la falta de respuesta a los IBP, sería de utilidad para el manejo del reflujo asociado a síntomas extraesofágicos.¹¹

Por lo anterior expuesto, se entiende que el abordaje terapéutico de la ERGE extraesofágica es complejo, ya que se encuentran múltiples incertidumbres: primero, por la etiología multifactorial de los síntomas atípicos, segundo, el monitoreo de reflujo es más útil cuando es negativo (descarta la ERGE) y, por último, si bien la cirugía antirreflujo es efectiva en limitar los eventos de reflujo, no existe evidencia de calidad que avale su eficacia en el manejo de los síntomas atípicos.⁶⁸

Conclusiones

El abordaje de la enfermedad por reflujo gastroesofágica (ERGE) requiere de una correcta identificación de los fenotipos descritos, siendo estos determinados por la presentación sintomática (síntomas típicos esofágicos o síntomas extraesofágicos), los hallazgos estructurales endoscópicos y las características motoras y funcionales. El objetivo del tratamiento de la ERGE consiste en el alivio de los síntomas, la curación del daño mucoso y la prevención de las complicaciones. El principal desafío en la actualidad consiste en identificar qué pacientes van a beneficiarse de cada uno de los diferentes tratamientos disponibles, el tratamiento médico o los tratamientos invasivos (cirugía).

Propiedad intelectual. Los autores declaran que los datos y las tablas presentes en el manuscrito son originales y se realizaron en sus instituciones pertenecientes.

Financiamiento. Los autores declaran que no hubo fuentes de financiación externas.

Conflicto de interés. Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación con este artículo.

Aviso de derechos de autor



© 2022 Acta Gastroenterológica Latinoamericana. Este es un artículo de acceso abierto publicado bajo los términos de la Licencia Creative Commons Attribution (CC BY-NC-SA 4.0), la cual permite el uso, la distribución y la reproducción de forma no comercial, siempre que se cite al autor y la fuente original.

Cite este artículo como: Dulbecco M, Guzmán M. Abordaje terapéutico de la enfermedad por reflujo gastroesofágico. *Acta Gastroenterol Latinoam.* 2022;52(2):153-165. <https://doi.org/10.52787/agl.v52i2.207>

Referencias

1. Katz PO, Dunbar KB, Schnoll-Sussman FH, Greer KB, Yadlapati R, Spechler SJ. ACG Clinical Guideline for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *American Journal of Gastroenterology.* 2022;117(1):27-56.
2. Katzka DA, Kahrilas PJ. Advances in the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *BMJ.* 2020 Nov 23;371:m3786. doi: 10.1136/bmj.m3786. PMID: 33229333
3. Katzka DA, Pandolfino JE, Kahrilas PJ. Phenotypes of Gastroesophageal Reflux Disease: Where Rome, Lyon, and Montreal Meet. Vol. 18, *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* W.B. Saunders. 2020. Pp. 767-76.
4. Gyawali CP, Fass R. Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology.* 2018;154(2):302-18.
5. Olmos JA, Piskorz MM, Vela MF. REVISIÓN Gastroesophageal Reflux Disease Review (GERD) Revisión sobre enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) [Internet]: *Acta Gastroenterol Latinoam* 2016;46: 160-172. Disponible en: www.actagastro.org
6. Newberry C, Lynch K. The role of diet in the development and management of gastroesophageal reflux disease: Why we feel the burn. Vol. 11, *Journal of Thoracic Disease.* AME Publishing Company; 2019. Pp. S1594-601.
7. El-Serag HB, Satia JA, Rabeneck L. Dietary intake and the risk of gastro-oesophageal reflux disease: A cross sectional study in volunteers. *Gut.* 2005;54(1):11-7.
8. Schuitemaker JM, van Dijk M, Oude Nijhuis RAB, Smout AJPM, Bredenoord AJ. Associations Between Sleep Position and Nocturnal Gastroesophageal Reflux: A Study Using Concurrent Monitoring of Sleep Position and Esophageal pH and Impedance. *American Journal of Gastroenterology.* 2022;117(2):346-51.
9. Ness-Jensen E, Hveem K, El-Serag H, Lagergren J. Lifestyle Intervention in Gastroesophageal Reflux Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2016;14(2):175-182.e3.

10. Ness-Jensen E, Lindam A, Lagergren J, Hveem K. Weight loss and reduction in gastroesophageal reflux. a prospective population-based cohort study: The HUNT study. *American Journal of Gastroenterology*. 2013;108(3):376-82.
11. Fass R, Boeckxstaens GE, El-Serag H, Rosen R, Sifrim D, Vaezi MF. Gastro-oesophageal reflux disease. Vol. 7, *Nature Reviews Disease Primers*. Nature Research; 2021.
12. Khan M, Santana J, Donnellan C, Preston C, Moayyedi P. Medical treatments in the short term management of reflux oesophagitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2007.
13. Hatlebakk JG, Katz PO, Camacho-Lobato L, Castell DO. Proton pump inhibitors: better acid suppression when taken before a meal than without a meal. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000 Oct;14(10):1267-72. doi: 10.1046/j.1365-2036.2000.00829.x. PMID: 11012470.
14. Sharma P, Shaheen NJ, Perez MC, Pilmer BL, Lee M, Atkinson SN, et al. Clinical trials: Healing of erosive oesophagitis with dexlansoprazole MR, a proton pump inhibitor with a novel dual delayed-release formulation - Results from two randomized controlled studies. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2009;29(7):731-41.
15. Fass R, Frazier R. The role of dexlansoprazole modified-release in the management of gastroesophageal reflux disease. Vol. 10, *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. SAGE Publications Ltd; 2017. Pp. 243-51.
16. Gralnek IM, Dulai GS, Fennerty MB, Spiegel BMR. Esomeprazole Versus Other Proton Pump Inhibitors in Erosive Esophagitis: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2006;4(12):1452-8.
17. Fass R, Sontag SJ, Traxler B, Sostek M. Treatment of Patients With Persistent Heartburn Symptoms: A Double-Blind, Randomized Trial. 2006.
18. Hillman L, Yadlapati R, Thuluvath AJ, Berendsen MA, Pandolfino JE. A review of medical therapy for proton pump inhibitor nonresponsive gastroesophageal reflux disease. Vol. 30, *Diseases of the Esophagus*. Oxford University Press; 2017. Pp. 1-15.
19. Targownik LE, Fisher DA, Saini SD. AGA Clinical Practice Update on De-Prescribing of Proton Pump Inhibitors: Expert Review. *Gastroenterology* [Internet]. 2022 Feb. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S001650852104083X>
20. Björnsson E, Abrahamsson H, Simrén M, Mattsson N, Jensen C, Agerforz P, et al. Discontinuation of proton pump inhibitors in patients on long-term therapy: A double-blind, placebo-controlled trial. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2006;24(6):945-54.
21. Freedberg DE, Kim LS, Yang YX. The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice From the American Gastroenterological Association. Vol. 152, *Gastroenterology*. W.B. Saunders; 2017. Pp. 706-15.
22. Ma C, Shaheen AA, Congly SE, Andrews CN, Moayyedi P, Forbes N. Interpreting Reported Risks Associated With Use of Proton Pump Inhibitors: Residual Confounding in a 10-Year Analysis of National Ambulatory Data. *Gastroenterology*. 2020;158(3):780-2.e3.
23. Moayyedi P, Eikelboom JW, Bosch J, Connolly SJ, Dyal L, Shestakovska O, et al. Safety of Proton Pump Inhibitors Based on a Large, Multi-Year, Randomized Trial of Patients Receiving Rivaroxaban or Aspirin. *Gastroenterology*. 2019;157(3):682-691.e2.
24. Fackler WK, Ours TM, Vaezi MF, Richter JE. Long-term effect of H2RA therapy on nocturnal gastric acid breakthrough. *Gastroenterology*. 2002;122(3):625-32.
25. Suspensión preventiva y retiro del mercado de todos los medicamentos que contengan RANITIDINA [Internet]. argentina.gob.ar. 2020 [citado 4 mayo 2022]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/noticias/suspension-preventiva-y-retiro-del-mercado-de-todos-los-medicamentos-que-contengan>
26. Kim J, Blackett JW, Jodorkovsky D. Strategies for Effective Discontinuation of Proton Pump Inhibitors. Vol. 20, *Current Gastroenterology Reports*. Current Medicine Group LLC 1; 2018.
27. Ashida K, Sakurai Y, Hori T, Kudou K, Nishimura A, Hiramatsu N, et al. Randomised clinical trial: Vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, vs. lansoprazole for the healing of erosive oesophagitis. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2016;43(2):240-51.
28. Cheng Y, Liu J, Tan X, Dai Y, Xie C, Li X, et al. Direct Comparison of the Efficacy and Safety of Vonoprazan Versus Proton-Pump Inhibitors for Gastroesophageal Reflux Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Vol. 66, *Digestive Diseases and Sciences*. Springer; 2021. Pp. 19-28.
29. Iwakiri K, Fujiwara Y, Manabe N, Ihara E, Kuribayashi S, Akiyama J, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for gastroesophageal reflux disease 2021. Vol. 57, *Journal of Gastroenterology*. Springer Japan; 2022. Pp. 267-85.
30. Tytgat GN, Simoneau G. Clinical and laboratory studies of the antacid and raft-forming properties of Rennie alginate suspension. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2006;23(6):759-65.
31. Kwiarek MA, Roman S, Fareeduddin A, Pandolfino JE, Kahriles PJ. An alginate-antacid formulation (Gaviscon Double Action Liquid) can eliminate or displace the postprandial "acid pocket" in symptomatic GERD patients. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2011;34(1):59-66.
32. Leiman DA, Riff BP, Morgan S, Metz DC, Falk GW, French B, Umscheid CA, Lewis JD. Alginate therapy is effective treatment for GERD symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Dis Esophagus*. 2017 May 1;30(5):1-9. doi: 10.1093/dote/dow020. PMID: 28375448; PMCID: PMC6036656.
33. Huestis MJ, Keefe KR, Kahn CI, Tracy LF, Levi JR. Alternatives to Acid Suppression Treatment for Laryngopharyngeal Reflux. Vol. 129, *Annals of Otolaryngology, Rhinology and Laryngology*. SAGE Publications Inc.; 2020. Pp. 1030-9.
34. Ren LH, Chen WX, Qian LJ, Li S, Gu M, Shi RH. Addition of prokinetics to PPI therapy in gastroesophageal reflux disease: A meta-analysis. *World Journal of Gastroenterology*. 2014;20(9):2412-9.
35. Kessing BF, Smout AJPM, Bennink RJ, Kraaijpoel N, Oors JM, Bredenoord AJ. Prucalopride decreases esophageal acid exposure and accelerates gastric emptying in healthy subjects. *Neurogastroenterology and Motility*. 2014;26(8):1079-86.
36. Vela MF, Tutuian R, Katz PO, Castell DO. Baclofen decreases acid and non-acid post-prandial gastro-oesophageal reflux measured by combined multichannel intraluminal impedance and pH. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2003;17(2):243-51.
37. Grossi L, Spezzaferro M, Sacco LF, Marzio L. Effect of baclofen on oesophageal motility and transient lower oesophageal sphincter relaxations in GORD patients: A 48-h manometric study. *Neurogastroenterology and Motility*. 2008;20(7):760-6.
38. Armstrong D, Sifrim D. New Pharmacologic Approaches in Gastroesophageal Reflux Disease. Vol. 39, *Gastroenterology Clinics of North America*. 2010. Pp. 393-418.
39. Koek GH, Sifrim D, Lerut T, Janssens J, Tack J. Effect of the GABA B agonist baclofen in patients with symptoms and duodeno-gastro-oesophageal reflux refractory to proton pump inhibitors [Internet]. Disponible en: www.gutjnl.com

40. Simon B, Ravelli GP, Goffin H. Sucralfate gel versus placebo in patients with non-erosive gastro-oesophageal reflux disease. Vol. 10, *Aliment Pharmacol Ther*. 1996.
41. Campos GMR, Peters JH, Demeester TR. Multivariate Analysis of Factors Predicting Outcome After Laparoscopic Nissen Fundoplication.
42. Richter JE. Gastroesophageal Reflux Disease Treatment: Side Effects and Complications of Fundoplication. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2013;11(5):465-71.
43. Shaker A, Stoikes N, Drapekin J, Kushnir V, Brunt LM, Gyawali CP. Multiple rapid swallow responses during esophageal high-resolution manometry reflect esophageal body peristaltic reserve. *American Journal of Gastroenterology*. 2013;108(11):1706-12.
44. Du X, Wu JM, Hu ZW, Wang F, Wang ZG, Zhang C, et al. Laparoscopic Nissen (total) versus anterior 180° fundoplication for gastro-esophageal reflux disease. Vol. 96, *Medicine (United States)*. Lippincott Williams and Wilkins; 2017.
45. Spechler SJ, Lee E, Ahnen D, Goyal RK, Hirano I, Ramirez F, et al. Long-term Outcome of Medical and Surgical Therapies for Gastroesophageal Reflux Disease Follow-up of a Randomized Controlled Trial [Internet]. Disponible en: <http://jama.jamanetwork.com/>
46. Rickenbacher N, Kötter T, Kochen MM, Scherer M, Blozik E. Fundoplication versus medical management of gastroesophageal reflux disease: Systematic review and meta-analysis. *Surgical Endoscopy*. 2014;28(1):143-55.
47. Garg SK, Gurusamy KS. Laparoscopic fundoplication surgery versus medical management for gastro-oesophageal reflux disease (GORD) in adults. Vol. 2015, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2015.
48. Vaezi MF, Shaheen NJ, Muthusamy VR. State of Evidence in Minimally Invasive Management of Gastroesophageal Reflux: Findings of a Scoping Review. *Gastroenterology*. 2020;159(4):1504-25.
49. Bell R, Lipham J, Louie B, Williams V, Luketich J, Hill M, et al. Laparoscopic magnetic sphincter augmentation versus double-dose proton pump inhibitors for management of moderate-to-severe regurgitation in GERD: a randomized controlled trial [Internet]. Disponible en: www.giejournal.org
50. Lipham JC, Taiganides PA, Louie BE, Ganz RA, Demeester TR. Safety analysis of first 1000 patients treated with magnetic sphincter augmentation for gastroesophageal reflux disease. *Diseases of the Esophagus*. 2015;28(4):305-11.
51. Shah A, Shibli F, Kitayama Y, Fass R. The Natural Course of Gastroesophageal Reflux Disease: A Critical Appraisal of the Literature. Vol. 55, *Journal of Clinical Gastroenterology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2021. Pp. 12-20.
52. Aziz Q, Fass R, Gyawali CP, Miwa H, Pandolfino JE, Zerbib F. Esophageal disorders. *Gastroenterology*. 2016 May 1;150(6):1368-79.
53. Savarino V, Marabotto E, Zentilin P, Furnari M, Bodini G, de Maria C, et al. Pathophysiology, diagnosis, and pharmacological treatment of gastro-esophageal reflux disease. Vol. 13, *Expert Review of Clinical Pharmacology*. Taylor and Francis Ltd; 2020. Pp. 437-49.
54. Prakash Gyawali C, Kahrilas PJ, Savarino E, Zerbib F, Mion F, Smout AJPM, et al. Modern diagnosis of GERD: The Lyon Consensus. Vol. 67, *Gut*. BMJ Publishing Group; 2018. Pp. 1351-62.
55. Ronkainen J, Talley NJ, Storskrubb T, Johansson SE, Lind T, Vieth M, et al. Erosive esophagitis is a risk factor for Barrett's esophagus: A community-based endoscopic follow-Up study. *American Journal of Gastroenterology*. 2011;106(11):1946-52.
56. Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG, Souza RF, Yadlapati RH, Sauer BG, et al. Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus: An Updated ACG Guideline. *American Journal of Gastroenterology* [Internet]. 2022;117(4):559-87. Disponible en: <https://journals.lww.com/10.14309/ajg.0000000000001680>
57. Katzka DA, Pandolfino JE, Kahrilas PJ. Phenotypes of Gastroesophageal Reflux Disease: Where Rome, Lyon, and Montreal Meet. Vol. 18, *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. W.B. Saunders; 2020. Pp. 767-76.
58. Singh S, Garg SK, Singh PP, Iyer PG, El-Serag HB. Acid-suppressive medications and risk of oesophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's oesophagus: A systematic review and meta-Analysis. Vol. 63, *Gut*. BMJ Publishing Group; 2014. Pp. 1229-37.
59. Jankowski JAZ, de Caestecker J, Love SB, Reilly G, Watson P, Sanders S, et al. Esomeprazole and aspirin in Barrett's esophagus (AspECT): a randomised factorial trial. *The Lancet*. 2018;392(10145):400-8.
60. Pace F, Tonini M, Pallotta S, Molteni P, Porro GB. Systematic review: Maintenance treatment of gastro-oesophageal reflux disease with proton pump inhibitors taken "on-demand." Vol. 26, *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2007. Pp. 195-204.
61. Targownik LE, Fisher DA, Saini SD. AGA Clinical Practice Update on De-Prescribing of Proton Pump Inhibitors: Expert Review. *Gastroenterology*. 2022;162(4):1334-42.
62. Surdea Blaga T, Dumitrascu D, Galmiche JP, Bruley Des Varannes S. Functional heartburn: Clinical characteristics and outcome. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2013;25(3):282-90.
63. Fass R, Zerbib F, Gyawali CP. AGA Clinical Practice Update on Functional Heartburn: Expert Review. *Gastroenterology*. 2020;158(8):2286-93.
64. Patel D, Fass R, Vaezi M. Untangling Nonerosive Reflux Disease From Functional Heartburn. Vol. 19, *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. W.B. Saunders; 2021. Pp. 1314-26.
65. Dickman R, Schiff E, Holland A, Wright C, Sarella SR, Han B, et al. Clinical trial: Acupuncture vs. doubling the proton pump inhibitor dose in refractory heartburn. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2007;26(10):1333-44.
66. Riehl ME, Pandolfino JE, Palsos OS, Keefer L. Feasibility and acceptability of esophageal-directed hypnotherapy for functional heartburn. *Diseases of the Esophagus*. 2016;29(5):490-6.
67. Vakil N, van Zanten S v, Kahrilas P, Dent J, Jones R, Bianchi LK, et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: A global evidence-based consensus. Vol. 101, *American Journal of Gastroenterology*. 2006.
68. Katzka DA, Kahrilas PJ. Advances in the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *The BMJ*. 2020;371.

Tratamiento endoscópico antirreflujo para la enfermedad por reflujo gastroesofágico: perspectiva actual

Juan Ignacio Olmos¹  · Carlos Robles-Medranda² 

¹ Servicio de Gastroenterología, Hospital de Clínicas "General José de San Martín". Buenos Aires, Argentina.

² Jefe del Servicio de Endoscopia del Instituto Ecuatoriano de Enfermedades Digestivas – IECED. Guayaquil, Ecuador.

Acta Gastroenterol Latinoam 2022;52(2):166-173

Recibido: 27/05/2022 / Aceptado: 22/06/2022 / Publicado online: 27/06/2022 / <https://doi.org/10.52787/agl.v52i2.219>

Resumen

La enfermedad por reflujo gastroesofágico continúa siendo la enfermedad gastrointestinal que con mayor frecuencia se diagnostica en los Estados Unidos, y su incidencia y prevalencia se encuentran en aumento a nivel global. El pilar de tratamiento tradicional se basa en el manejo médico, incluyendo modificaciones en los estilos de vida y en la dieta. Sin embargo, una proporción significativa de los pacientes presenta una pobre respuesta al tratamiento con inhibidores de bomba de protones en el largo término o se niega a tomar la medicación de manera crónica por miedo a sus efectos adversos. En estos pacientes refractarios al manejo médico o con contraindicación para este, el siguiente paso es el procedimiento quirúrgico antirreflujo. Recientemente, se han desarrollado avances innovadores en lo que respecta a la terapéutica endoscópica, que ofrecen numerosas alternativas mínimamente invasivas en el manejo endoscópico de la enfermedad por reflujo gastroesofágico para estos pacientes. No

obstante, el rol de los procedimientos endoscópicos continúa siendo un tema controversial debido a los limitados datos comparativos a largo término, aunque se empiezan a tener en consideración en las últimas guías de manejo de enfermedad por reflujo gastroesofágico. En esta revisión discutiremos las diferentes opciones terapéuticas endoscópicas disponibles actualmente.

Palabras claves. Enfermedad por reflujo gastroesofágico, transoral incisionless fundoplication, stretta, anti-reflux mucosal ablation, MUSE™.

Endoscopic Anti-Reflux Therapy for Gastroesophageal Reflux Disease: A Present-Day Perspective

Summary

Gastroesophageal reflux disease has consistently been the most frequently diagnosed gastrointestinal disease in the USA and has an increasing incidence and prevalence worldwide. The mainstay of therapy has traditionally been medical management, including lifestyle and dietary modifications. Nevertheless, a significant proportion of patients have a suboptimal response to proton pump inhibitors or are unwilling to take lifelong medication due to concerns about long-term adverse effects. In those patients found to be refractory to medical management or with a contraindication to medications, the next step up has been surgical anti-reflux procedures. Recently, innovative advancements in therapeutic endoscopy have

Correspondencia: Juan Ignacio Olmos
Correo electrónico: juan.ignacio.olmos@gmail.com

created numerous options for the endoscopic management of gastroesophageal reflux disease offering a minimally invasive option for these patients. Nonetheless, the role of endoscopic procedures remains controversial due to limited long-term and comparative data, although they are beginning to be taken into consideration in the latest gastroesophageal reflux disease management guidelines. In this review we will discuss the various endoscopic therapy options available.

Keywords. *Gastroesophageal reflux disease, transoral incisionless fundoplication, stretta, anti-reflux mucosal ablation, MUSE™.*

Abreviaturas

ERGE: Enfermedad por reflujo gastroesofágico.

IBP: Inhibidor de bomba de protones.

GERD: Gastroesophageal reflux disease.

TIF: Transoral incisionless fundoplication.

EAE: Exposición ácida esofágica.

GERD-HRQL: Gastroesophageal reflux disease health related quality of life.

LNF: Laparoscopic Nissen fundoplication.

EEI: Esfínter esofágico inferior.

MUSE: Medigus ultrasound surgical endostapler.

Stretta: Nonablative radiofrequency treatment.

RF: Radiofrecuencia.

ARMS: Anti-reflux mucosectomy.

ARMA: Anti-reflux mucosal ablation.

Introducción

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) es una condición en la cual el material gástrico refluído provoca manifestaciones esofágicas y extraesofágicas.^{1,2} Su presentación clínica clásica incluye la pirosis y la regurgitación, pero también se asocia a una variedad de síntomas como la disfagia, la odinofagia, la salivación excesiva, el dolor de pecho atípico, la tos crónica, la ronquera y las sibilancias.

La ERGE es una patología frecuente a nivel global, con una prevalencia que oscila desde un 7,4% en Asia hasta un 19,6% en América Central,³ siendo el trastorno gastroenterológico más prevalente en los Estados Unidos.⁴ Esta enfermedad tiene un impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes y presenta una gran pérdida económica y de productividad. La edad y el índice de masa corporal se asocian a un mayor riesgo de ERGE

y, en la actualidad, la población es cada vez más añosa y se observa además un aumento en la obesidad a nivel mundial, por lo que su impacto en el futuro podría ser mayor.⁵

El tratamiento estándar de la ERGE incluye la modificación del estilo de vida (pérdida de peso, suspensión de tabaco, sugerencias con respecto a la postura y la alimentación) y la supresión ácida, dejando reservada la funduplicatura para aquellos pacientes con falta de respuesta al tratamiento médico. Sin embargo, alrededor del 30%-40% de los pacientes presenta una pobre respuesta al tratamiento con inhibidores de bomba de protones (IBP), siendo esta probablemente la indicación más frecuente de tratamiento quirúrgico.⁶ No obstante, la funduplicatura quirúrgica es un procedimiento invasivo que está asociado a efectos adversos posteriores, como disfagia (24%), diarrea y síndrome de distensión por el gas deglutido y la imposibilidad de eructar.⁷ Esta necesidad de que existan procedimientos mínimamente invasivos que puedan crear una barrera antirreflujo sin los efectos adversos quirúrgicos condujo al desarrollo de técnicas novedosas endoscópicas para el tratamiento de la ERGE.

Tratamientos endoscópicos actuales

Transoral incisionless fundoplication (TIF)

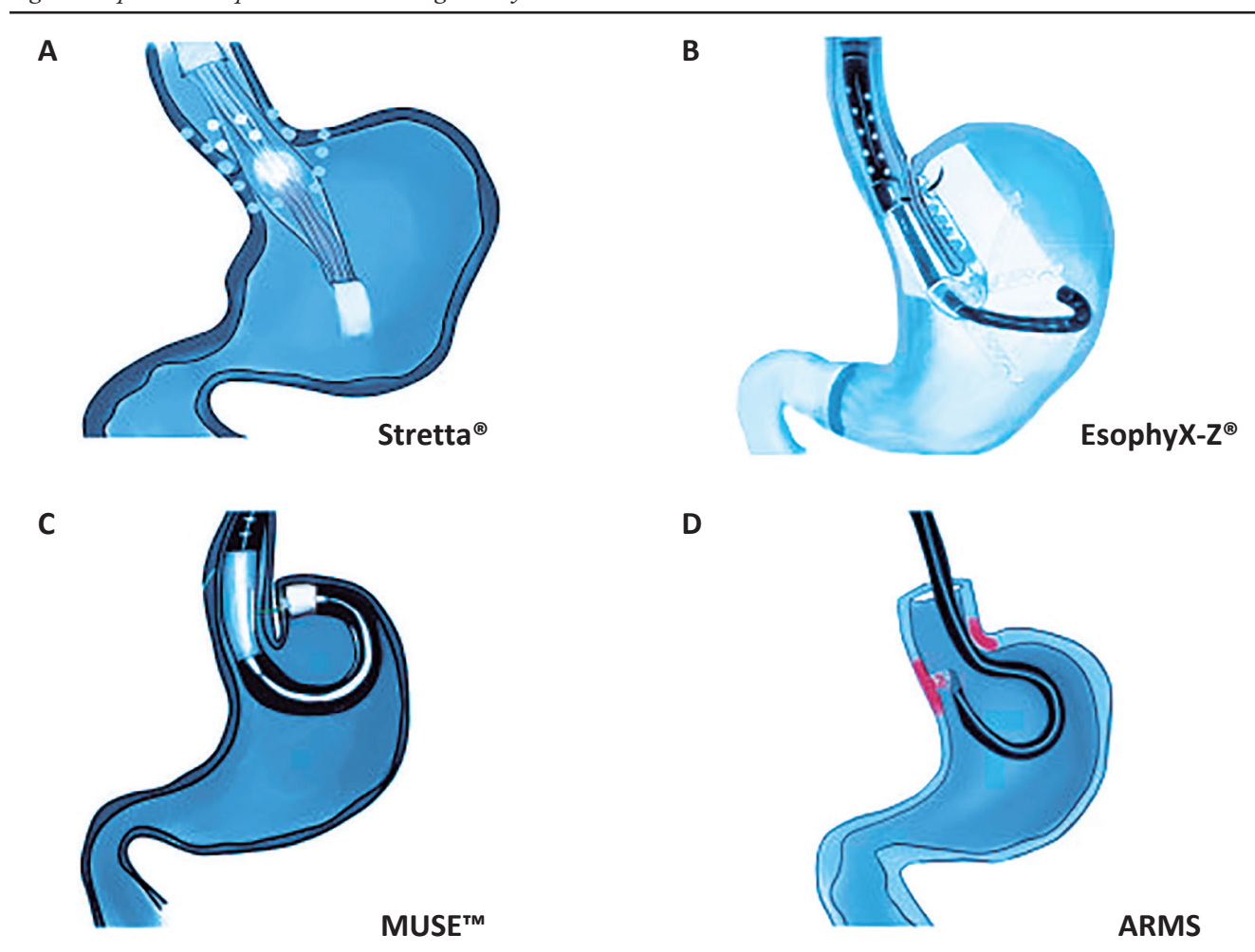
La *transoral incisionless fundoplication* (TIF) se realiza utilizando el dispositivo EsophyX® device (EndoGastric Solutions, Inc., Redmond, WA, Estados Unidos), el cual fue aprobado en 2007 por la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento endoscópico de la ERGE. Hasta la fecha se han realizado más de 25.000 procedimientos con esta modalidad. El dispositivo está diseñado para crear una plicatura “full-thickness” de serosa a serosa y reconstruir la válvula de aproximadamente 3 cm de longitud, con una circunferencia de entre 270 a 300 grados, basándose en los principios de la funduplicatura laparoscópica (Figura 1).^{8,9}

Este procedimiento comienza con la realización, bajo anestesia, de una endoscopia digestiva alta para evaluar la presencia de hernia hiatal, evaluar la válvula de acuerdo con la clasificación de Hill y descartar anomalías a nivel de la mucosa.¹⁰ Posteriormente, el endoscopio es retirado y se adjunta a este el dispositivo EsophyX®; luego se avanza con el endoscopio hasta el estómago y, bajo visión directa del cardias gástrico y de la unión gastroesofágica, el estómago es traccionado por el dispositivo, logrando envolver el esófago distal, y utilizando sujetadores de polipropileno no absorbibles se logra crear una funduplicatura parcial de 270-300 grados con una válvula de 3 cm de longitud.^{8,11} En la Figura 2 se detallan los diferentes métodos endoscópicos. El EsophyX® ha pasado por varias

Figura 1. Los principales fundamentos técnicos de la cirugía antirreflujo aplican tanto para la TIF como para la funduplicatura laparoscópica

Principios de cirugía antirreflujo	TIF 2.0	Funduplicatura laparoscópica
Reduce hernia hiatal ≤ 2 cm	Sí	Sí
Repara hernia hiatal > 2 cm y cierra la crura diafragmática	Sí	Sí
Elongar el esófago intraabdominal	Sí	Sí
Funduplicatura		
• Aproximar y ajustar el fundus alrededor del esófago distal	Sí	Sí
• Recrear aspectos dinámicos del ángulo de His	Sí	Sí
• Restaurar el punto de alta presión distal	Sí	Sí

Figura 2. Diagrama esquemático de los actuales tratamientos endoscópicos para la ERGE. (A) Sistema Stretta®: catéter flexible con transmisor de radiofrecuencia y electrodos de titanio, liberando energía de radiofrecuencia por encima y por debajo de la línea Z. (B) Dispositivo TIF EsophyX®: creación de una funduplicatura esofagogastrica proximal a la línea Z. (C) MUSE™: el tejido es sujetado y suturado con asistencia de un catéter de ultrasonido. (D) ARMS: se realiza mucosectomía de 3 cm de longitud (rojo) por encima y por debajo de la línea Z, remodelando la barrera antirreflujo por medio de estenosis cicatrizal posprocedimiento. Figura adaptada de la publicación de Sheng Chen y col.⁴³



modificaciones, siendo la última (TIF 2.0) la más fácil de utilizar, la más automatizada y que tiene la posibilidad de desplegar veinte sujetadores de forma más rápida.⁹

Los candidatos óptimos para la TIF son pacientes que presentan incompetencia (Hill Grado II) del esfínter esofágico inferior (EEI) sin hernia hiatal asociada.¹²

Con respecto a su eficacia, la TIF está asociada a una mejoría de los síntomas de la ERGE, la suspensión o reducción del uso de IBP, la reducción del tiempo de exposición ácida esofágica (EAE) y la mejoría clínica durante diez años.¹³ Se realizaron ensayos clínicos, como el RESPECT *trial* que comparó Esophyx® 2.0 vs. placebo+IBP y, en el análisis por intención de tratar, se encontró una mejoría subjetiva de los síntomas para el grupo tratado (67% vs. 45%, $p = 0,023$), reducción de la EAE de 9,3% a 6,3% ($p < 0,001$) y del *score* de DeMeester de 33,6 a 23,9 ($p < 0,001$).¹⁴ Resultados similares fueron obtenidos en el TEMPO *trial*, con una mejoría sintomática superior al 62% en el brazo de pacientes que realizaron TIF.¹⁵ Se realizaron cinco ensayos clínicos, incluidos en una revisión sistemática, que dan cuenta de 886 pacientes con ERGE moderado, excluyendo a pacientes con hernia hiatal grande, esofagitis los Ángeles C o D y esófago de Barrett. En estos trabajos, la mejoría clínica tuvo una variación desde un 50% a los 12 meses hasta un 92% a los 10 años. Los eventos adversos severos fueron reportados en el 2,4% de los pacientes.¹³ En una revisión sistemática con más de 550 procedimientos, se observó una mejoría significativa con TIF en los scores de calidad de vida relacionada a la ERGE (GERD-HRQL) (21,9 vs. 5,9, $p = 0,0001$) y en el índice sintomático de reflujo (RSI) (24,5 vs. 5,4; $p \leq 0,0001$). La satisfacción global de los pacientes fue del 72% y la tasa global de suspensión de IBP fue del 67% en todos los estudios incluidos, con una media de seguimiento de 8,3 meses.¹⁶ No existen hasta la actualidad ensayos clínicos que comparen la TIF con la funduplicatura laparoscópica (LNF), pero hay un estudio caso-control que comparó la TIF con la LNF, en el que se encontró una mejoría sintomática significativa en todos los grupos, pero con menor tiempo operatorio y estadía hospitalaria en el grupo TIF.¹⁷ Richter JE y col. publicaron una revisión sistemática con metaanálisis, que compara la eficacia de la TIF vs. la LNF en pacientes con ERGE. Se incluyeron siete ensayos clínicos con 1128 pacientes. En el análisis de los resultados, concluyen que la LNF tuvo mayor habilidad para mejorar parámetros fisiológicos de la ERGE, incluyendo el aumento de presión del EEI (0,78 vs. 0,72) y una disminución del porcentaje de tiempo con $\text{pH} < 4$ (0,99 vs. 0,32). La TIF presentó una mejor calidad de vida reportada por los pacientes (0,96 vs. 0,66), aunque esto puede deberse a los períodos

más cortos de seguimiento en comparación con la LNF. Por lo expuesto, el estudio concluye que la TIF es un procedimiento endoscópico mínimamente invasivo, pero no lo recomiendan como alternativa al uso de IBP por largo término o a la LNF como tratamiento de ERGE.¹⁸

Siendo la técnica TIF un procedimiento antirreflujo endoscópico firmemente establecido, existen diferentes escenarios para ser explorados, como puede ser el caso del POEM, ya que los beneficios de esta técnica son superiores en comparación con la miotomía laparoscópica de Heller. Sin embargo, los pacientes sometidos a POEM presentan una mayor incidencia de ERGE posprocedimiento.¹⁹ Por lo pronto, se necesitan futuros trabajos correctamente diseñados que demuestren la eficacia y durabilidad de la TIF post-POEM, pero podría tratarse de una alternativa terapéutica promisoriosa en este grupo de pacientes.

Medigus Ultrasonic Surgical Endostapler

El sistema *Medigus Ultrasonic Surgical Endostapler* (MUSE™) system (Medigus, Omer, Israel) posee la capacidad de combinar grapado microvisual, ultrasónico y quirúrgico en un solo dispositivo, lo que permite que un solo endoscopista realice la funduplicatura transoral anterior. Fue aprobado por la FDA en 2014. Posee una porción larga flexible y un extremo distal de 5 cm rígido, que es en donde se encuentran los cartuchos con 5 grapas de titanio cada uno. Posee un transductor ultrasónico, cámara, luz, canales de insuflación y succión, y 2 tornillos (21 gauges) que ayudan a la compresión del tejido en el momento del grapado. El procedimiento se realiza con anestesia e intubación orotraqueal y precisa de un sobretubo para avanzar el equipamiento hasta el estómago. La porción grapadora se coloca 3 cm por encima de la unión gastroesofágica y se liberan los tornillos distales permitiendo la compresión del fundus gástrico sobre el esófago. El grosor del tejido es monitorizado por ultrasonido y se liberan las grapas cuando el espesor de este es de 1,4 a 1,6 cm. El procedimiento se repite de la misma manera, recargando el contenedor de grapas según el protocolo, hasta finalizar (Figura 1).²⁰

Este sistema fue evaluado en cuatro estudios no comparativos²⁰⁻²³ y en una serie de casos a dos brazos que incluyó a 209 pacientes con ERGE con hernia hiatal < 3 cm. El éxito clínico osciló entre el 69% y 92%, con un tiempo de seguimiento de entre 6 meses y 5 años. El riesgo de complicaciones severas (empiema, hemorragia, perforación esofágica) fue del 3,5%. Sin embargo, faltan datos y evidencia en cuanto a la seguridad y eficacia del método y deben desarrollarse ensayos clínicos controlados para obtener mejores conclusiones.

Nonablative radiofrequency treatment

El Sistema *Nonablative radiofrequency treatment* (Stretta®, Mederi Therapeutics, Greenwich, CT) fue aprobado en el año 2000 por la FDA para el tratamiento de la ERGE y, hasta la fecha, se han realizado más de 25.000 procedimientos. Este método utiliza energía de radiofrecuencia (RF), la cual se aplica a los músculos del EEI y del cardias gástrico a través de cuatro electrodos con una aguja de nitinol (22 gauges) que se extienden desde un catéter con balón dentro del músculo en seis niveles de la unión gastroesofágica, induciendo una reacción térmica (Figura 1). El mecanismo por el cual produce su efecto no está del todo dilucidado, aunque existen algunas teorías, entre las cuales se propone que la energía de la RF causa necrosis del tejido tratado, seguido de fibrosis.²⁵⁻²⁷ Sin embargo, la temperatura del dispositivo no llega a temperaturas de ablación, por lo que este mecanismo es discutido.²⁸ Otros estudios postulan que Stretta® provoca afectación a nivel neuromuscular del EEI.²⁹ Este procedimiento está indicado en pacientes con ERGE que presentan contraindicación para tratamiento médico o se rehúsan a tomar IBP a largo término, y en aquellos que no califican para tratamiento quirúrgico o se niegan a realizarlo.³⁰

Este procedimiento fue evaluado en numerosos estudios de cohorte y en 5 ensayos clínicos controlados, 3 que lo compararon con placebo, y 2 contra IBP.³¹ En estos estudios no se vieron resultados significativos con respecto a cambios en EAE a los 6 meses, en comparación con el grupo IBP.³² No obstante, los pacientes tratados con Stretta® presentaron mejoras significativas en el síntoma pirosis y en la calidad de vida en comparación con placebo, mejoras que parecen mantenerse por al menos 12 meses.³³⁻³⁵ Un metaanálisis de 2468 pacientes³⁶ demostró una mejoría significativa posprocedimiento en la calidad de vida y en el síntoma de pirosis, sin observarse una mejoría en la presión basal de EEI. Es un procedimiento bien tolerado y seguro, con efectos adversos severos que son muy infrecuentes (1%), entre los que se reportaron erosiones, laceraciones de mucosa, gastroparesia, inflamación intestinal, neumonía y derrame pleural.³⁷

Anti reflux mucosectomy y anti reflux ablation (ARMS)

La mucosectomía antirreflujo (ARMS) fue desarrollada a partir de pacientes con esófago de Barrett que eran expuestos a disección endoscópica submucosa. La cicatriz posterior al procedimiento mejoraba los síntomas de la ERGE en estos pacientes y normalizaba el score de DeMeester. Esta observación condujo a la primera serie de casos publicada por Inoue y col. en 2014.³⁸ En ARMS,

se realiza una resección endoscópica de la mucosa cardial gástrica con el objetivo de reducir la apertura de la unión gastroesofágica. Inicialmente, los casos se hacían con resección endoscópica submucosa, pero, con el paso del tiempo, se demostró que la resección mucosa, asistida con *cap* o bandas, resulta más rápida, es más fácil y es igualmente efectiva.³⁹⁻⁴¹ En el año 2020, se propuso la ablación de la mucosa cardial gástrica con argón plasma (ARMA), con el objetivo de simplificar el procedimiento, reducir el riesgo de perforación y facilitar el retratamiento en pacientes que fallaron a ARMS.⁴² Estas técnicas tienen como ventaja que no requieren dispositivos o accesorios costosos y pueden llevarse a cabo en una sala de endoscopia estándar. El procedimiento no está del todo estandarizado, pero la mayoría de los autores realizan el tratamiento (mucosectomía o ablación) en 270-320° del cardias gástrico, respetando parte de la mucosa esofágica, adquiriendo la forma de una “mariposa”, al dejar sin tratar 1 cm de la mucosa de la curvatura menor y mayor, como puede observarse en la Figura 2.^{40,42}

Con respecto a su eficacia, se han llevado a cabo un total de 15 estudios no aleatorizados (12 ARMS, 3 ARMA), que evaluaron la seguridad y la efectividad de la técnica.¹² El tiempo de seguimiento varió de 2 meses a un máximo de 3 años. El éxito clínico osciló entre el 58%-100% a los 2-6 meses y 72-76% a los 3 años. El evento adverso más común fue la disfagia, la cual estuvo presente en el 5% a 10% de los pacientes. Sin embargo, la disfagia asociada a este procedimiento es fácilmente tratable por medio de dilatación con balón. Ante la falta de ensayos clínicos e investigaciones a largo término, este tratamiento es actualmente considerado experimental y estaría reservado únicamente para pacientes que se incluyan en protocolos de investigación.

Consideraciones de las guías clínicas actuales para el tratamiento de la ERGE

En la última revisión de las guías clínicas de la ERGE del ACG 2022, se exponen las siguientes recomendaciones basadas en las evidencias actuales:²

- Se recomienda que la cirugía antirreflujo sea realizada por un grupo quirúrgico con experiencia, como opción de tratamiento a largo término en pacientes con evidencia objetiva de ERGE, en especial en aquellos con esofagitis severa (Los Ángeles grado C o D), grandes HH y/o síntomas de ERGE de difícil manejo (recomendación fuerte, moderado nivel de evidencia).

- Debido a que los datos de la eficacia de Stretta® son inconsistentes y con alta variabilidad, no podemos recomendar su utilización como alternativa a las terapias médicas o quirúrgicas (recomendación condicional, bajo nivel de evidencia).

• Sugerimos considerar la TIF en pacientes con regurgitación de difícil manejo o pirosis que no desean someterse a una cirugía antirreflujo y que no presentan esofagitis por reflujo severa (Los Ángeles grado C o D), o HH > 2 cm (recomendación condicional, bajo nivel de evidencia).

Conclusión

Antes de contemplar el tratamiento endoscópico de la ERGE, deberían tenerse en cuenta las siguientes consideraciones:

Cuidadosa selección del paciente: el paciente ideal es el que presenta ERGE no erosivo o esofagitis Los Ángeles grado A o B sin una alteración anatómica severa -como pueden ser la hernia hiatal grande o la dismotilidad esofágica-, o aquel que no desee tomar IBP a largo término, se niegue a realizar la funduplicatura o que persista con síntomas a pesar del tratamiento óptimo con IBP. Adicionalmente, estos pacientes, antes de la intervención, deberían ser evaluados correctamente con manometría de alta resolución, para evaluar la funcionalidad esofágica (para descartar principalmente acalasia y ausencia de contractilidad), y testeo de pH, para investigar exposición ácida patológica, las cuales deben ser documentadas previo al procedimiento endoscópico terapéutico.

Educación al paciente: Se debe dar información y consejo al paciente con respecto al tratamiento endoscópico, y remarcar que no se trata de una alternativa al tratamiento médico o a la funduplicatura quirúrgica, que en el seguimiento a largo plazo la efectividad parece dismi-

nuir y que existe la probabilidad de que deba retomar el tratamiento con IBP.

Por lo expuesto, el tratamiento endoscópico para la ERGE tiene como objetivo ofrecer una opción más ante el tratamiento médico con IBP y la cirugía antirreflujo, en pacientes seleccionados que no presenten una afectación significativa de la crura diafragmática. La TIF se posiciona como la técnica con mayor evidencia, habiéndose demostrado una mejoría en los síntomas de la ERGE y en el tiempo de exposición ácida, como así también en la reducción del consumo de IBP. La radiofrecuencia no ablativa (Stretta®) es el método con la menor tasa de eventos adversos severos, pero su eficacia ha sido puesta en duda en recientes metaanálisis. ARMS, ARMA y los nuevos sistemas de plicatura han mostrado resultados promisorios en los primeros reportes y se aguardan resultados de ensayos clínicos controlados y a largo término para sacar conclusiones definitivas. En resumen, el tratamiento endoscópico de la ERGE presenta varias técnicas novedosas, cuyo éxito clínico (Tabla 1) depende de la adecuada selección de los pacientes y de dispositivos que se encuentran en constante mejoría técnica, respecto de los cuales aún se precisa un mayor número de trabajos que presenten la mejor calidad de evidencia para consolidarse como una alternativa terapéutica mínimamente invasiva. No obstante, en las guías clínicas actuales para el manejo de la ERGE, se los comienza a considerar y recomendar para el tratamiento antirreflujo de estos pacientes, por lo cual el futuro del tratamiento endoscópico es promisorio.

Tabla 1. Éxito clínico y seguridad de las diferentes terapias endoscópicas. ECR: ensayo clínico randomizado, ESCNR: estudio serie de casos no randomizado

Técnica	Diseño de estudio y población	Éxito clínico	Eventos adversos mayores
TIF	ECR: 5, n = 343 ESCNR: 9, n = 543	50%-92%	0-44%
MUSE™	ECR: 0 ESCNR: 5, n = 199	69%-92%	0-9%
Stretta®	ECR: 5, n = 173 ESCNR: 29, n = 2571	15%-100%	0-1%
ARMS	ECR: 0 ESCNR: 12, n = 331	58%-100%	0-17%
ARMA	ECR: 0 ESCNR: 3, n = 130	58%-89%	0-13%

Propiedad intelectual. Los autores declaran que los datos, las figuras y las tablas presentes en el manuscrito son originales y se realizaron en sus instituciones pertenecientes.

Financiamiento. Los autores declaran que no hubo fuentes de financiación externas.

Conflicto de interés. Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación con este artículo.

Aviso de derechos de autor



© 2022 Acta Gastroenterológica Latinoamericana. Este es un artículo de acceso abierto publicado bajo los términos de la Licencia Creative Commons Attribution (CC BY-NC-SA 4.0), la cual permite el uso, la distribución y la reproducción de forma no comercial, siempre que se cite al autor y la fuente original.

Cite este artículo como: Olmos J I, Robles-Medrand C. Tratamiento endoscópico antirreflujo para la enfermedad por reflujo gastroesofágico: perspectiva actual. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2022;52(2):166-173. <https://doi.org/10.52787/agl.v52i2.219>

Referencias

- Vakil N, Van Zanten S V, Kahrilas P, Dent J, Jones R, Bianchi LK, *et al*. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: A global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(8):1900-20.
- Katz PO, Dunbar KB, Schnoll-Sussman FH, Greer KB, Yadlapati R, Spechler SJ. ACG Clinical Guideline for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol*. 2022;117(1):27-56.
- Eusebi LH, Ratnakumaran R, Yuan Y, Solaymani-Dodaran M, Bazzoli F, Ford AC. Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: A meta-analysis. *Gut*. 2018;67(3):430-40.
- Richter JE, Rubenstein JH. Presentation and Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology* [Internet]. 2018;154(2):267-76. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2017.07.045>
- Diaz-Rubio M, Moreno-Elola-Olaso C, Rey E, Locke GR, Rodríguez-Artalejo F. Symptoms of gastro-oesophageal reflux: Prevalence, severity, duration and associated factors in a Spanish population. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;19(1):95-105.
- Richter JE. The patient with refractory gastroesophageal reflux disease. *Dis Esophagus*. 2006;19(6):443-7.
- Fuchs KH, Babic B, Breithaupt W, Dallemagne B, Fingerhut A, Furnee E, *et al*. EAES recommendations for the management of gastroesophageal reflux disease. *Surg Endosc*. 2014;28(6):1753-73.
- Ihde GM. The evolution of TIF: transoral incisionless fundoplication. *Therap Adv Gastroenterol*. 2020;13:1-16.
- Chang KJ, Bell R. Transoral Incisionless Fundoplication. *Gastrointest Endosc Clin N Am* [Internet]. 2020;30(2):267-89. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.giec.2019.12.008>
- Ebright MI, Sridhar P, Litle VR, Narsule CK, Daly BD, Fernando HC. Endoscopic fundoplication effectiveness for controlling symptoms of gastroesophageal reflux disease. *Innov Technol Tech Cardiothorac Vasc Surg*. 2017;12(3):180-5.
- Frazzoni M, Conigliaro R, Manta R, Melotti G. Reflux parameters as modified by EsophyX or laparoscopic fundoplication in refractory GERD. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34(1):67-75.
- De Santiago ER, Albéniz E, Estremera-Arevalo F, Sánchez-Vegazo CT, Lorenzo-Zúñiga V. Endoscopic anti-reflux therapy for gastroesophageal reflux disease. *World J Gastroenterol*. 2021;27(39):6601-14.
- Huang X, Chen S, Zhao H, Zeng X, Lian J, Tseng Y, *et al*. Efficacy of transoral incisionless fundoplication (TIF) for the treatment of GERD: a systematic review with meta-analysis. *Surg Endosc*. 2017;31(3):1032-44.
- Hunter JG, Kahrilas PJ, Bell RCW, Wilson EB, Trad KS, Dolan JP, *et al*. Efficacy of transoral fundoplication vs omeprazole for treatment of regurgitation in a randomized controlled trial. *Gastroenterology* [Internet]. 2015;148(2):324-333.e5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2014.10.009>
- Trad KS, Barnes WE, Simoni G, Shughoury AB, Mavrelis PG, Raza M, *et al*. Transoral incisionless fundoplication effective in eliminating GERD symptoms in partial responders to proton pump inhibitor therapy at 6 months: The TEMPO randomized clinical trial. *Surg Innov*. 2015;22(1):26-40.
- Wendling MR, Melvin WS, Perry KA. Impact of transoral incisionless fundoplication (TIF) on subjective and objective GERD indices: A systematic review of the published literature. *Surg Endosc*. 2013;27(10):3754-61.
- Toomey P, Teta A, Patel K, Ross S, Sukharamwala P, Rosemurgy AS. Transoral incisionless fundoplication: Is it as safe and efficacious as a nissen or toupet fundoplication? *Am Surg*. 2014;80(9):860-7.
- Richter JE, Kumar A, Lipka S, Miladinovic B, Velanovich V. Efficacy of Laparoscopic Nissen Fundoplication vs Transoral Incisionless Fundoplication or Proton Pump Inhibitors in Patients With Gastroesophageal Reflux Disease: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Gastroenterology* [Internet]. 2018;154(5):1298-1308.e7. Disponible en: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.12.021>
- Repici A, Fuccio L, Maselli R, Mazza F, Correale L, Mandolesi D, *et al*. GERD after per-oral endoscopic myotomy as compared with Heller's myotomy with fundoplication: a systematic review with meta-analysis. *Gastrointest Endosc* [Internet]. 2018;87(4):934-43.e18. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.gie.2017.10.022>
- Zacherl J, Roy-Shapira A, Bonavina L, Bapaye A, Kiesslich R, Schoppmann SF, *et al*. Endoscopic anterior fundoplication with the Medigus Ultrasonic Surgical Endostapler (MUSE™) for gastroesophageal reflux disease: 6-month results from a multi-center prospective trial. *Surg Endosc*. 2015;29(1):220-9.
- Testoni PA, Testoni S, Mazzoleni G, Pantaleo G, Cilona MB, Distanza G, *et al*. Transoral incisionless fundoplication with an ultrasonic surgical endostapler for the treatment of gastroesophageal reflux disease: 12-month outcomes. *Endoscopy*. 2020;52(6):469-73.

22. Roy-Shapira A, Bapaye A, Date S, Pujari R, Dorwat S. Trans-oral anterior fundoplication: 5-year follow-up of pilot study. *Surg Endosc.* 2015;29(12):3717-21.
23. Kim HJ, Kwon C Il, Kessler WR, Selzer DJ, McNulty G, Bapaye A, *et al.* Long-term follow-up results of endoscopic treatment of gastroesophageal reflux disease with the MUSE™ endoscopic stapling device. *Surg Endosc.* 2016;30(8):3402-8.
24. Danalioglu A, Cipe G, Toydemir T, Kocaman O, Ince AT, Muslumanoglu M, *et al.* Endoscopic stapling in comparison to laparoscopic fundoplication for the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Dig Endosc.* 2014;26(1):37-42.
25. Sowa P, Samarasena JB. Nonablative Radiofrequency Treatment for Gastroesophageal Reflux Disease (STRETTA). *Gastrointest Endosc Clin N Am* [Internet]. 2020;30(2):253-65. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.giec.2019.12.006>
26. Fry LC, Mönkemüller K, Malfertheiner P. Systematic review: Endoluminal therapy for gastro-oesophageal reflux disease: Evidence from clinical trials. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2007;19(12):1125-39.
27. Triadafilopoulos G. Stretta: An effective, minimally invasive treatment for gastroesophageal reflux disease. *Am J Med.* 2003;115(3 SUPPL. 1):192-200.
28. Triadafilopoulos G. Stretta: A valuable endoscopic treatment modality for gastroesophageal reflux disease. *World J Gastroenterol.* 2014;20(24):7730-8.
29. Utley DS, Kim M, Vierra MA, Triadafilopoulos G. Augmentation of lower esophageal sphincter pressure and gastric yield pressure after radiofrequency energy delivery to the gastroesophageal junction: A porcine model. *Gastrointest Endosc.* 2000;52(1):81-6.
30. Lee DP, Chang KJ. Endoscopic Management of GERD. *Dig Dis Sci* [Internet]. 2022;(0123456789). Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10620-022-07390-2>
31. Xie P, Yan J, Ye L, Wang C, Li Y, Chen Y, *et al.* Efficacy of different endoscopic treatments in patients with gastroesophageal reflux disease: a systematic review and network meta-analysis. *Surg Endosc* [Internet]. 2021;35(4):1500-10. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00464-021-08386-1>
32. Coron E, Sebille V, Cadiot G, Zerbib F, Ducrotte P, Ducrot F, *et al.* Clinical trial: Radiofrequency energy delivery in proton pump inhibitor-dependent gastro-oesophageal reflux disease patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;28(9):1147-58.
33. Corley DA, Katz P, Wo JM, Stefan A, Patti M, Rothstein R, *et al.* Improvement of gastroesophageal reflux symptoms after radiofrequency energy: A randomized, sham-controlled trial. *Gastroenterology.* 2003;125(3):668-76.
34. Abdel Aziz AM, El-Khayat HR, Sadek A, Mattar SG, McNulty G, Kongkam P, *et al.* A prospective randomized trial of sham, single-dose Stretta, and double-dose Stretta for the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Surg Endosc.* 2010;24(4):818-25.
35. Arts J, Bisschops R, Blondeau K, Farré R, Vos R, Holvoet L, *et al.* A double-blind sham-controlled study of the effect of radiofrequency energy on symptoms and distensibility of the gastro-oesophageal junction in GERD. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(2):222-30.
36. Fass R, Cahn F, Scotti DJ, Gregory DA. Systematic review and meta-analysis of controlled and prospective cohort efficacy studies of endoscopic radiofrequency for treatment of gastroesophageal reflux disease. *Surg Endosc.* 2017;31(12):4865-82.
37. Vaezi MF, Shaheen NJ, Muthusamy VR. State of Evidence in Minimally Invasive Management of Gastroesophageal Reflux: Findings of a Scoping Review. *Gastroenterology* [Internet]. 2020;159(4):1504-25. Disponible en: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.05.097>
38. Inoue H, Ito H, Ikeda H, Sato C, Sato H, Phalanusitthepha C, *et al.* Anti-reflux mucosectomy for gastroesophageal reflux disease in the absence of hiatus hernia: A pilot study. *Ann Gastroenterol.* 2014;27(4):346-51.
39. Monino L, González J-M, Vitton V, Barthet M. Antireflux mucosectomy band in treatment of refractory gastroesophageal reflux disease: a pilot study for safety, feasibility and symptom control. *Endosc Int Open.* 2020;08(02):E147-54.
40. Sumi K, Inoue H, Kobayashi Y, Iwaya Y, Abad MRA, Fujiyoshi Y, *et al.* Endoscopic treatment of proton pump inhibitor-refractory gastroesophageal reflux disease with anti-reflux mucosectomy: Experience of 109 cases. *Dig Endosc.* 2021;33(3):347-54.
41. Debourdeau A, Vitton V, Monino L, Barthet M, Gonzalez JM. Antireflux Mucosectomy Band (ARM-b) in Treatment of Refractory Gastroesophageal Reflux Disease After Bariatric Surgery. *Obes Surg.* 2020;30(11):4654-8.
42. Inoue H, Tanabe M, de Santiago ER, Abad MRA, Shimamura Y, Fujiyoshi Y, *et al.* Anti-reflux mucosal ablation (ARMA) as a new treatment for gastroesophageal reflux refractory to proton pump inhibitors: a pilot study. *Endosc Int Open.* 2020;08(02):E133-8.
43. Chen S, Du F, Zhong C, Liu C, Wang X, Chen Y, *et al.* Gastroesophageal reflux disease: Recent innovations in endoscopic assessment and treatment. *Gastroenterol Rep.* 2021;9(5):383-91.

Causa infrecuente de abdomen agudo biliar

Daniela Jaramillo Arias  · Leidy Diana Rodríguez  · Alejandra Salamida  · Maringela Paba Molina  · Nicolás Roccatagliata  · Nebil Larrañaga 

Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas "Norberto Quirno" (CEMIC).
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2022;52(2):174

Recibido: 18/01/2022 / Aceptado: 18/05/2022 / Publicado online el 27/06/2022 / <https://doi.org/10.52787/agl.v52i2.161>

Caso clínico

Paciente de 73 años, con antecedente reciente de internación prolongada por infección COVID. Presenta como antecedentes de salud relevantes hipertensión arterial y mutismo. Consulta en la guardia por síndrome anémico, dolor abdominal y fiebre. Se solicitan exámenes de laboratorio en los que se evidencian leucocitosis ($14900/\text{mm}^3$) y anemia (Hemoglobina 5,4 g/dL, hematocrito 17,3%). Se realiza además una tomografía computarizada multi-detector (TCMD) con contraste EV (Figuras 1, 2, 3). En el estudio se observa la vesícula distendida con contenido espontáneamente hiperdenso en su interior. Se realiza laparotomía de urgencia.

Figura 1. TCMD sin contraste endovenoso donde se visualiza la vesícula biliar distendida, con contenido espontáneamente hiperdenso heterogéneo (flechas amarillas).

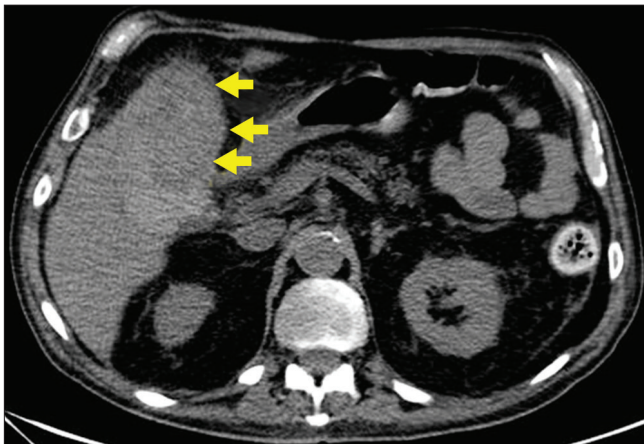


Figura 2. TCMD con contraste endovenoso, fase arterial. Se visualiza como área hiperdensa en el interior de la vesícula, en relación a fuga de contraste con sangrado activo (flecha roja).

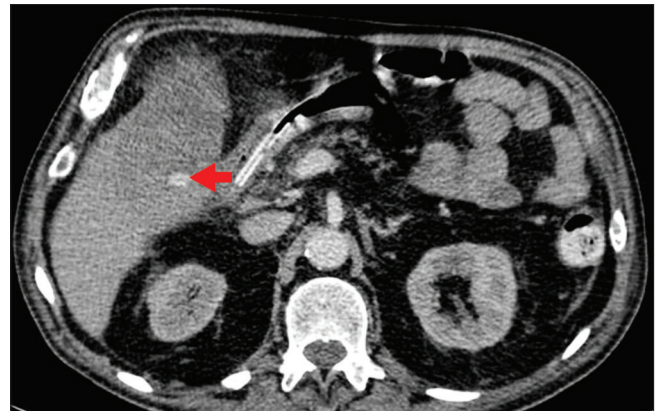
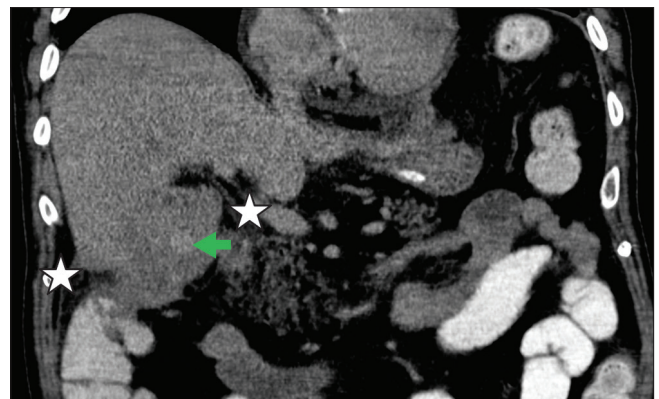


Figura 3. TCMD con contraste endovenoso, fase venosa. Vesícula biliar distendida con área hiperdensa en su interior en relación a fuga de contraste con signo de sangrado activo (flecha verde) y rarefacción de la grasa adyacente (estrella).



Correspondencia: Daniela Jaramillo Arias
Correo electrónico: dany.jara89@gmail.com

¿Cuál es su diagnóstico?
Resolución del caso en la página 288

Consenso latinoamericano de diagnóstico de la enfermedad por reflujo gastroesofágico

Jorge A Olmos¹  · John E Pandolfino²  · María M Piskorz³  · Natalia Zamora⁴  · Miguel A Valdovinos Díaz⁵  · José M Remes Troche⁶  · Mauricio Guzmán⁷  · Albis Hani⁸  · Luis R Valdovinos García⁹  · Hannah Pitanga Lukashok¹⁰  · Gerson Domingues¹¹  · Eduardo Vesco¹²  · Mariel Mejia Rivas¹³  · Luis F Pineda Ovalle¹⁴  · Daniel Cisternas¹⁵  · Marcelo Vela¹⁶ 

¹ Jefe Sector Neurogastroenterología del Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina.

² Profesor de Medicina y jefe de Gastroenterología y Hepatología en la Facultad de Medicina Feinberg de la Universidad Northwestern. Chicago (IL), Estados Unidos.

³ Médica de planta del Sector Neurogastroenterología del Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina.

⁴ Médica reumatóloga y coordinadora de las Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Argentina de Reumatología. Reumatóloga de planta en el Hospital San José de Pergamino. Buenos Aires, Argentina.

⁵ Profesor titular de Gastroenterología. UNAM. Jefe del Laboratorio de Motilidad GI. Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Ciudad de México, México.

⁶ Jefe del Laboratorio de Fisiología Digestiva y Motilidad Gastrointestinal. Director Instituto de Investigaciones Médico Biológicas de la Universidad Veracruzana. Veracruz, México. Director Medical Biological Research Institute.

⁷ Jefe de Unidad de Neurogastroenterología, Servicio de Gastroenterología. Hospital San Martín de La Plata. Buenos Aires, Argentina.

⁸ Profesora titular Medicina Interna y Gastroenterología. Hospital San Ignacio-Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia. Presidente Sociedad Latinoamericana Neurogastroenterología.

⁹ Adscripto del Laboratorio de Motilidad Gastrointestinal Fundación Clínica Médica Sur. Ciudad de México. México.

¹⁰ Jefa del Servicio de Motilidad Digestiva Instituto Ecuatoriano de Enfermedades Digestivas - IECED. Guayaquil, Ecuador.

¹¹ Profesor adjunto de Gastroenterología. Universidad Estatal de Río de Janeiro. Río de Janeiro, Brasil.

¹² Médico gastroenterólogo. Jefe de la Unidad de Neuromotilidad de la Clínica Anglo Americana. Lima, Perú. Profesor invitado de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú.

¹³ Médica adscripta del Servicio de Medicina Interna, Gastroenterología y Endoscopia Digestiva, Hospital Vivian Pellas. Managua, Nicaragua.

¹⁴ Jefe del Servicio de Neurogastroenterología y Motilidad Instituto Gut Médica. Bogotá, Colombia.

¹⁵ Jefe del Laboratorio de Fisiología Digestiva. Clínica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina. Universidad del Desarrollo. Clínica Alemana. Santiago de Chile, Chile.

¹⁶ Profesor de Medicina y Director de Patología Esofágica. División de Gastroenterología y Hepatología, Clinica Mayo. Scottsdale, Arizona, Estados Unidos.

Acta Gastroenterol Latinoam 2022;52(2):175-240

Recibido: 10/05/2022 / Aceptado: 12/06/2022 / Publicado online: 27/06/2022 / <https://doi.org/10.52787/agl.v52i2.210>

Resumen

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) es sumamente prevalente en nuestro medio. Sus síntomas son varia-

dos y los mecanismos fisiopatológicos son múltiples. Por lo tanto, el diagnóstico de esta entidad suele ser complejo. Han sido descritos una serie de métodos diagnósticos. No obstante, el patrón de oro continúa siendo el tiempo de exposición ácida, medido durante el monitoreo ambulatorio de reflujo a través de pH-metría. El objetivo de este primer consenso latinoamericano fue evaluar críticamente, sobre la base de las mejores evidencias disponibles a la fecha, los diferentes métodos diagnósticos propuestos para la ERGE y emitir recomen-

Correspondencia: Maria Marta Piskorz
Correo electrónico: neurogastrohc@gmail.com

daciones consensuadas luego de la discusión entre un grupo de expertos y una votación. Este consenso fue desarrollado por un grupo de expertos a partir de una búsqueda sistemática de la literatura y utilizando la metodología GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) para la evaluación de la calidad de la evidencia y la decisión de la fuerza de recomendación. Se emitieron recomendaciones en cuanto a la utilidad de diferentes métodos diagnósticos en relación con la ERGE.

Palabras claves. Enfermedad por reflujo gastroesofágico, monitoreo ambulatorio de reflujo.

Latin American Consensus on the Diagnosis of Gastroesophageal Reflux Disease

Summary

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is very common in Latin America. GERD symptoms can vary widely, and there are multiple pathophysiological mechanisms underlying the disease. Therefore, diagnosing GERD can be a complex process, and a diverse set of diagnostic tools has been described. However, the diagnostic gold standard continues to be esophageal acid exposure time measured during ambulatory reflux monitoring. The goal of this Latin American consensus was to assess the various diagnostic tools available for GERD, based on the best current evidence, and to provide consensus recommendations following discussion and voting by experts in the field. This consensus was developed by a group of experts based on a systematic search of the literature, using GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) methodology to assess the quality of the evidence and assign strength for each recommendation regarding the utility of different GERD diagnostic tools. Este documento es avalado por la siguientes sociedades científicas: Sociedad Argentina de Gastroenterología (SAGE), American Neurogastroenterology and Motility Society (ANMS), Asociación Colombiana de Gastroenterología, Asociación Mexicana de Gastroenterología (AMG), Federação Brasileira de Gastroenterologia (FBG), Sociedad Chilena de Gastroenterología (SChGE), Sociedad de Gastroenterología del Perú, Organización Panamericana de Gastroenterología (OPGE).

Keywords. Gastroesophageal reflux disease, ambulatory reflux monitoring.

Este documento es avalado por la siguientes sociedades científicas: Sociedad Argentina de Gastroenterología (SAGE), American Neurogastroenterology and Motility Society (ANMS), Asociación Colombiana de Gastroenterología, Asociación Mexicana de Gastroenterología (AMG), Federação Brasileira de Gastroenterologia (FBG), Sociedad Chilena de Gastroenterología (SChGE), Sociedad Ecuatoriana de Gastroenterología, Organización Panamericana de Gastroenterología (OPGE).

Abreviaturas

ERGE: Enfermedad por reflujo gastroesofágico.

DTNC: Dolor torácico no cardiogénico.

TEA: Tiempo de exposición ácida.

PICO: Siglas en inglés de población, intervención, comparación y resultados.

RR: Riesgo de ratios.

IC: Intervalo de confianza.

IBP: Inhibidores de la bomba de protones.

EGD: esofagogastroduodenoscopia

MII-pH: Impedancia intraluminal multicanal con pH-metría.

RDQ: Cuestionario de enfermedad por reflujo.

GSRS: Escala de calificación de síntomas gastrointestinales.

GIS: Escala de impacto de la enfermedad por reflujo gastroesofágico.

EE: Esofagitis erosiva.

LA: Los Ángeles.

VPN: Valor predictivo negativo.

VPP: Valor predictivo positivo.

ERNE: Enfermedad por reflujo no erosiva.

H2RA: Antagonistas del receptor H2.

EIE: Espacio intercelular del epitelio esofágico.

LR: Siglas en inglés de likelihood ratio.

SAP: Siglas en inglés de probabilidad de asociación de síntomas.

IS: Índice sintomático.

pH-CI: pH-metría con cápsula inalámbrica.

SEE: Síndromes extraesofágicos.

RLF: Reflujo laringofaríngeo.

SH: Scores histológicos.

DIS: Siglas en inglés de espacios intercelulares dilatados.

BID: Siglas en inglés de dos veces al día.

QID: Siglas en inglés de una vez al día.

ONG: Oído, nariz y garganta.

ACG: Siglas en inglés de Colegio Americano de Gastroenterología.

AGA: Siglas en inglés de Asociación Americana de Gastroenterología.

NBI: Siglas en inglés de imagen de banda estrecha.

pH-C: pH-metría con catéter.

PSPW: Siglas en inglés de onda peristáltica inducida por deglución post-reflujo.

PSPWI: Índice de PSPW.

IBNM: Impedancia basal nocturna media.

IBM: Impedancia basal de la mucosa.

HRM: Siglas en inglés de manometría de alta resolución.

UEG: Unión esofagagástrica.

EEI: Esfínter esofágico inferior.

DC: Diafragma crural.

MEI: Motilidad esofágica inefectiva.

PB: Presión basal.

RTEEI: Relajación transitoria del esfínter esofágico inferior.

HRM-IMP: Siglas en inglés de manometría esofágica de alta resolución combinada con impedanciometría.

EG: Eructos gástricos.

ESG: Eructos supragástricos.

Confección de preguntas PICO

Jorge Atilio Olmos (JAO)

John Eric Pandolfino (JEP)

María Marta Piskorz (MMP)

Mauricio Guzmán (MG)

Albis Hani (AH)

Hannah Pitanga Lukashok (HPL)

José María Remes Troche (JMRT)

Miguel Ángel Valdovinos Díaz (MAVD)

Luis Raúl Valdovinos García (LRVG)

Eduardo Vesco (EV)

Luis Fernando Pineda Ovalle (LFPO)

Daniel Cisternas (DC)

Gerson Domingues (GD)

Mariel Mejía Rivas (MMR)

Marcelo Vela (MV)

Búsqueda bibliográfica

Natalia Zamora (NZ)

Grupo de metodología GRADE

Natalia Zamora (NZ)

Juan P. Stefanolo (JPS)

Panel de expertos

Jorge A. Olmos

John Pandolfino

María Marta Piskorz

Mauricio Guzmán

Albis Hani

Hannah Pitanga Lukashok

José María Remes Troche

Miguel Ángel Valdovinos Díaz

Luis Raúl Valdovinos Díaz

Eduardo Vesco

Luis Fernando Pineda Ovalle

Daniel Cisternas

Gerson Domingues

Mariel Mejía Rivas

Marcelo Vela

Redacción de las recomendaciones

Jorge A. Olmos

María M. Piskorz

Revisores

Marcelo Vela

John E. Pandolfino

Resumen de todas las recomendaciones

Pregunta	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación
1) ¿Se recomienda utilizar el interrogatorio dirigido de síntomas o los cuestionarios (GERDQ) > 8 para el diagnóstico de ERGE?	Baja ⊕ ⊕ ○ ○	Fuerte en contra
2) ¿Se recomienda la prueba terapéutica con IBP empírica para el diagnóstico de ERGE con pirosis como síntoma dominante?	Baja ⊕ ⊕ ○ ○	Débil en contra
3) ¿Se recomienda la prueba terapéutica con IBP empírica para el diagnóstico de ERGE en pacientes con regurgitación como síntoma dominante?	Baja ⊕ ⊕ ○ ○	Fuerte en contra
4) ¿Se recomienda la prueba terapéutica con IBP empírica para el diagnóstico de ERGE en pacientes con dolor de pecho como síntoma dominante?	Baja ⊕ ⊕ ○ ○	Fuerte en contra
5) ¿Se recomienda la prueba terapéutica con IBP empírica para el diagnóstico de ERGE extraesofágico en pacientes con síntomas típicos?	Baja ⊕ ⊕ ○ ○	Fuerte en contra
6) ¿Se recomienda la prueba terapéutica con IBP empírica para el diagnóstico de ERGE extraesofágico en pacientes sin síntomas típicos?	Baja ⊕ ⊕ ○ ○	Fuerte en contra
7) ¿Se recomienda el esofagograma baritado para el diagnóstico de ERGE?	Baja ⊕ ⊕ ○ ○	Fuerte en contra
8a) ¿Se recomiendan los hallazgos endoscópicos anatómicos (hernia hiatal, válvula flap) para el diagnóstico de ERGE?	Baja ⊕ ⊕ ○ ○	Fuerte en contra
8b) ¿Se recomiendan los hallazgos endoscópicos de la mucosa (esofagitis erosiva Los Ángeles grado C o mayor), para el diagnóstico de ERGE?	Muy Baja ⊕ ⊕ ○ ○	Fuerte a favor
9) ¿Se recomienda la laringoscopia para el diagnóstico de ERGE extraesofágico?	Baja ⊕ ⊕ ○ ○	Fuerte en contra
10) ¿Se recomienda el uso de la cromoendoscopia electrónica con magnificación (esofagitis con cambios mínimos) para el diagnóstico de ERGE?	Baja ⊕ ⊕ ○ ○	Fuerte en contra
11) ¿Se recomienda el uso de la biopsia endoscópica de esófago en pacientes con enfermedad no erosiva para el diagnóstico de ERGE?	Baja ⊕ ⊕ ○ ○	Fuerte en contra
12) ¿Se recomienda la pH-metría inalámbrica > 48 horas vs. pH-metría convencional de 24 horas para el diagnóstico de ERGE?	Baja ⊕ ⊕ ○ ○	Débil a favor
13) ¿Se recomienda el uso del número de episodios de reflujo medidos por impedanciometría para el diagnóstico de ERGE?	Moderada ⊕ ⊕ ○ ○	Débil a favor

Tabla de referencia para las recomendaciones:

Recomendación débil a favor
 Recomendación fuerte a favor
 Recomendación débil en contra
 Recomendación fuerte en contra

Resumen de todas las recomendaciones

Pregunta	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación
14a) ¿Se recomienda el uso del PSPW medido por impedancia como parámetro de apoyo para el diagnóstico de ERGE?	Baja ⊕ ⊕ ○ ○	Fuerte en contra
14b) ¿Se recomienda el uso de la impedancia basal nocturna medida por impedancia como parámetro de apoyo para el diagnóstico de ERGE?	Baja ⊕ ⊕ ○ ○	Débil a favor
15a) ¿Se recomienda el uso de los índices (IS y SAP) en pacientes con síntomas de ERGE esofágicos?	Muy Baja ⊕ ○ ○ ○	Débil a favor
15b) ¿Se recomienda el uso de los índices (IS y SAP) en pacientes con síntomas de ERGE extraesofágicos?	Muy Baja ⊕ ○ ○ ○	Fuerte en contra
16) ¿Se recomienda el uso del RESTECH para el diagnóstico de reflujo laringofaríngeo?	Baja ⊕ ⊕ ○ ○	Fuerte en contra
17) ¿Se recomienda el uso de la pepsina para el diagnóstico de reflujo laringofaríngeo?	Baja ⊕ ⊕ ○ ○	Fuerte en contra
18) ¿Se recomienda el uso de la impedancia mucosa para el diagnóstico de ERGE?	Baja ⊕ ⊕ ○ ○	Débil en contra
19) ¿Se recomienda el uso de los hallazgos en HRM para el diagnóstico de ERGE?	Baja ⊕ ⊕ ○ ○	Fuerte en contra
20) ¿En pacientes con ERGE confirmada refractaria a IBP, se recomienda la pH-impedanciometría intraterapéutica por sobre la pH-metría convencional en términos del cambio en la conducta terapéutica?	Baja ⊕ ⊕ ○ ○	Fuerte a favor
21) ¿En pacientes con pirosis refractaria a IBP con ERGE no confirmada, se recomienda la pH-impedanciometría off IBP por sobre la pH-metría convencional en términos del cambio en la conducta terapéutica?	Baja ⊕ ⊕ ○ ○	Débil a favor
22) ¿En pacientes con síntomas refractarios a IBP, se recomienda la realización de pH-impedanciometría ante la sospecha de rumiación como confundidores de la ERGE?	Baja ⊕ ⊕ ○ ○	Débil en contra
23) ¿En pacientes con síntomas refractarios a IBP, se recomienda la pH-impedanciometría ante la sospecha de eructos supragástricos como confundidores de la ERGE?	Baja ⊕ ⊕ ○ ○	Fuerte a favor

Tabla de referencia para las recomendaciones:

Recomendación débil a favor
 Recomendación fuerte a favor
 Recomendación débil en contra
 Recomendación fuerte en contra

Introducción

Objetivo y metodología

Los síntomas de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) son sumamente prevalentes en nuestro

medio. A pesar de la escasez de datos en Latinoamérica, un estudio realizado en la Argentina reportó un 23% de prevalencia de síntomas típicos de ERGE (pirosis, regurgitación) frecuentes (al menos una vez por semana).¹ Esta

prevalencia resultó ser de las más altas del mundo, junto con los Estados Unidos y el Reino Unido, entre otros.² Sin embargo, otro estudio realizado en Colombia reportó una prevalencia de síntomas frecuentes de ERGE del 11,98%.³

Los síntomas de ERGE son varios e incluyen la pirosis y la regurgitación (síntomas esofágicos típicos), el dolor torácico no cardiogénico (DTNC) y algunos síntomas extraesofágicos como la tos, la disfonía, el carraspeo y el globo faríngeo.⁴ Por otro lado, existen algunos confundidores de la ERGE, como los eructos supragástricos y el síndrome de rumiación.⁵

Los mecanismos que llevan a la generación de estos síntomas son también varios y a veces complejos, e incluyen no solamente defectos anatómicos y alteraciones fisiológicas, sino también hipersensibilidad e hipervigilancia en algunos pacientes.⁶ Por ello, es importante recordar que los síntomas debidos a reflujo gastroesofágico dependen no solo de la intensidad del estímulo ocurrido en el esófago, sino también del grado de sensibilidad del individuo en ese momento. El flujo de información aferente desde el esófago hasta la corteza cerebral ocurre a través de diversas neuronas, cada una de ellas susceptible de ser modulada.^{7,8} La determinación del grado de sensibilización de un individuo dado es difícil y, habitualmente, en la práctica clínica no están disponibles métodos diagnósticos para medir o confirmar la presencia de hipersensibilidad. En el ámbito clínico, por lo general, se asume que un proceso de hipersensibilidad está contribuyendo a los síntomas si los métodos diagnósticos habituales son negativos para evidencia de reflujo patológico.

El diagnóstico de ERGE, por lo tanto, es mucho más difícil de lo que se cree habitualmente.⁹

El objetivo de este primer consenso latinoamericano fue el de evaluar críticamente, sobre la base de las mejores evidencias disponibles a la fecha, los diferentes métodos diagnósticos propuestos para la ERGE y emitir recomendaciones consensuadas luego de la discusión entre un grupo de expertos y una votación.

A lo largo de todo el documento, la variable utilizada como patrón de oro para definir la ERGE ha sido el tiempo de exposición ácida (TEA), medido durante pH-metría ambulatoria. Esta es una variable acerca de la cual existe evidencia acumulada durante más de treinta años. Se ha demostrado que es la de mayor reproducibilidad entre las variables de la pH-metría.¹⁰ Además, se ha demostrado consistentemente que predice la respuesta al tratamiento médico¹¹⁻¹³ y quirúrgico.¹⁴⁻¹⁶ Más importante aún, se ha demostrado que es un predictor de respuesta al tratamiento independientemente del resultado de

las otras múltiples variables utilizables para diagnosticar la ERGE.^{12,15,16}

Hay que tener en cuenta que los puntos de corte para definir la ERGE sobre la base del TEA han variado. Hasta el consenso de Lyon, se consideraba patológico cuando era mayor al 4,0% del tiempo total. El reciente consenso de Lyon sugiere establecer el diagnóstico de ERGE cuando el TEA es mayor al 6,0% y descartarlo si es menor al 4,0%, estableciendo un “área gris” entre TEA 4%-6%, en la que no está aún establecido con certeza el diagnóstico de ERGE.¹⁷ Esta sugerencia ha tenido un enorme impacto en la práctica clínica y en el desarrollo de guías clínicas, pues no permite el uso de la enorme mayoría de la evidencia previa basada en un corte único de TEA de alrededor del 4,0%, generando además un subgrupo específico de pacientes, de “área gris”, que requieren ser estudiados diligentemente en investigaciones futuras.

Es en este contexto en el que se desarrolla este consenso latinoamericano de ERGE. Este documento es el fruto de casi dos años de trabajo de revisión de la literatura e intenta ser una guía de manejo diagnóstico de la ERGE en Latinoamérica, considerando las realidades locales.

Metodología

Equipos involucrados

Este consenso fue desarrollado por dos grupos con diferentes funciones: un equipo de metodología encargado de las búsquedas bibliográficas y del desarrollo de las guías, y otro grupo de panel de expertos, quienes realizaron las preguntas de relevancia clínica y llevaron a cabo el proceso de votación.

Las búsquedas bibliográficas fueron efectuadas por una experta en metodología GRADE (NZ), mientras que el equipo para llevar a cabo la revisión sistemática de la literatura estuvo conformado por dos metodólogos (NZ, JPS). Además, este equipo llevó a cabo la evaluación de calidad de los artículos y la creación de tablas GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation) y apéndices.

El grupo de panel de expertos no estuvo involucrado en el proceso de revisión de la literatura y estuvo conformado por quince gastroenterólogos con experiencia clínica en la enfermedad por reflujo gastroesofágico.

Ambos equipos declararon no presentar conflictos de interés relevantes para el desarrollo de las guías.

Desarrollo de las preguntas PICO

El panel de expertos llevó a cabo el proceso de selección de las preguntas importantes relacionadas con

el diagnóstico de la enfermedad por reflujo gastroesofágico para el armado de las preguntas en formato PICO (población, intervención, comparación y resultados o desenlaces).

Con respecto a las intervenciones y los comparadores, fueron discutidos y seleccionados entre ambos equipos, para poder contar con un adecuado balance entre factibilidad y relevancia clínica.

Revisión sistemática de la literatura

Se realizaron revisiones sistemáticas de la literatura para identificar la evidencia relevante a las preguntas PICO. Las bases de datos utilizadas fueron MedLine (PubMed), Lilacs y biblioteca Cochrane. Además, la literatura gris fue obtenida, en mayor medida, de resúmenes de congresos. Las revisiones fueron realizadas empleando términos específicos y palabras clave relacionadas con los dominios de interés. Se excluyeron las revisiones narrativas, los reportes de casos y los editoriales. Las búsquedas fueron ejecutadas hasta mayo de 2021.

Selección de estudios

El proceso de selección de artículos fue realizado en el software Rayyan.¹⁸ El proceso de tamizaje de títulos, de resúmenes y de artículos completos fue llevado a cabo por dos revisores independientes. Los artículos incluidos fueron juzgados y seleccionados para cada pregunta PICO.

Extracción de datos y análisis

La extracción de datos para cada pregunta PICO fue realizada en RevMan software.¹⁹ La metodología GRADE fue seguida para la inclusión, teniendo en cuenta la mayor calidad de la evidencia, por ejemplo, entre ensayos clínicos sobre estudios observacionales. Los outcomes continuos fueron analizados usando el método de inversa de varianza en modelo de efectos aleatorizados, y reportados como media con un 95% de intervalo de confianza y desvío estándar. Los dicotómicos fueron incluidos y analizados por el método Mantel-Haenszel en modelo de efectos aleatorizados, y reportados como riesgo de ratios (RR) con un 95% de intervalo de confianza (IC).

Evaluación de calidad y formulación del reporte de la evidencia

Se exportó cada carpeta creada en RevMan software al GRADE software²⁰ para la creación de las tablas con el resumen de la evidencia. La evaluación de la cali-

dad fue evaluada y realizada por dos evaluadores independientes, siguiendo los estándares de GRADE. Los conflictos fueron resueltos por consenso. La evaluación para cada outcome incluyó el análisis de los siguientes ítems: riesgo de sesgo, posibilidad de sesgo de publicación, inconsistencia, incongruencia en dirección de la evidencia e imprecisión. La metodología GRADE diferencia cuatro niveles de calidad, basados en el grado de confianza que la medida de efecto alcanza, luego del análisis de los estudios agrupados. Por este motivo, la calidad de la evidencia final de cada outcome es alta, moderada, baja o muy baja. Ante la ausencia de evidencia o cuando esta solo fue obtenida a través de opinión de expertos, el outcome fue catalogado como de calidad muy baja. Además, a los estudios diagnósticos se les hizo la evaluación de calidad según el instrumento QUADAS 2.²¹ Se adjunta el diagrama de flujo considerando el PRISMA²² para el reporte de pasos de la revisión sistemática (Figura 1).

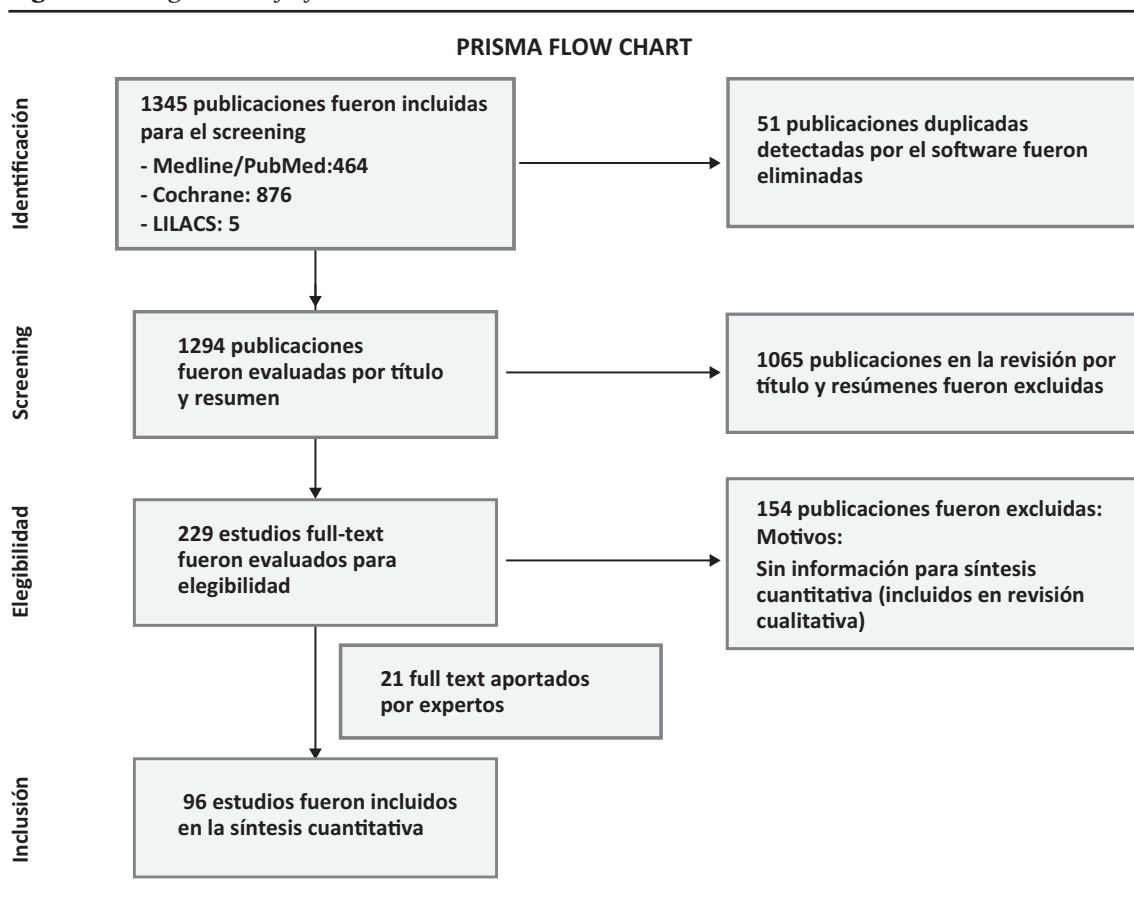
De la evidencia a las recomendaciones

Cada recomendación fue realizada teniendo en cuenta el balance entre los beneficios de cada método diagnóstico o tratamiento, considerado sobre el daño que este puede ejercer y la calidad de la evidencia brindada. Una recomendación puede ser a favor o en contra de la intervención y a su vez ser fuerte o débil. De acuerdo con GRADE, esta diferencia radica en que una recomendación es fuerte si la mayor parte del panel de expertos confía en que los beneficios superan ampliamente a los daños o viceversa. Una recomendación débil puede presentar algo de incertidumbre respecto del beneficio y el daño, o bien poseer una calidad de evidencia baja y muy baja a la hora de realizar la recomendación.

Consenso

El panel de expertos recibió oportunamente el reporte de la evidencia para ser revisado antes de la votación. En la reunión en la que se hicieron las recomendaciones, los expertos recibieron, además, un resumen oral con la evidencia seleccionada de cada pregunta PICO. El proceso de votación fue anónimo y fue efectuado en la plataforma de Zoom software,²³ para la elaboración de cada recomendación. Cuando en la votación no se alcanzó el consenso del 70% en primera instancia, los miembros llevaron a cabo discusiones antes de votar nuevamente, con un máximo permitido de tres votaciones para cada pregunta PICO.

Figura 1. Diagrama de flujo



1. ¿Se recomienda el interrogatorio dirigido a síntomas o de cuestionarios (GerdQ) para el diagnóstico de la ERGE?

Calidad de la evidencia: BAJA ⊕⊕○○

Fuerza de recomendación: FUERTE EN CONTRA

No existe una prueba estándar de oro para diagnosticar la ERGE. Es por ello que el diagnóstico se basa en una combinación de métodos, tales como: el análisis de síntomas, la respuesta al uso empírico de inhibidores de bomba de protones (IBP), la esofagogastroduodenoscopia (EGD) y las pruebas de monitoreo ambulatorio de reflujo como pH-metría e impedancia intraluminal multicanal con pH-metría (MII-pH). La pirosis y la regurgitación son los síntomas más comunes, pero, a pesar de ser considerados síntomas típicos de ERGE, su capacidad de predicción diagnóstica es muy limitada. En una revisión sistemática, se encontró que la pirosis tiene una sensibilidad del 30% y una especificidad del 62% para el diagnóstico de la ERGE en comparación con la EGD.²⁴ En el caso de la regurgitación, los valores de sensibilidad y especificidad son del 76% y 96%, respectivamente.

Se han desarrollado varios cuestionarios estandariza-

dos para diagnosticar la ERGE y reducir la necesidad de procedimientos invasivos. El GerdQ ha sido el cuestionario más ampliamente usado.²⁵ Este fue desarrollado para su uso clínico en pacientes de atención primaria y se construyó a partir de un estudio internacional grande de pacientes con síntomas gastrointestinales superiores.²⁶ Las preguntas del GerdQ se derivaron del cuestionario de enfermedad por reflujo (RDQ), la escala de calificación de síntomas gastrointestinales (GSRS) y la escala de impacto de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (GIS). La puntuación de 8 para el cuestionario GerdQ es el punto de corte que alcanzó la mayor eficiencia para diagnosticar la ERGE (similar al diagnóstico del interrogatorio de síntomas por gastroenterólogo), con una especificidad del 71,4% y una sensibilidad del 64,6%.

La pregunta PICO fue confeccionada sobre la base de una población de pacientes con síntomas típicos de ERGE, como intervención el cuestionario GerdQ y el interrogatorio dirigido, como comparador el TEA patológico y como desenlace el diagnóstico de la ERGE.

En cuanto a la síntesis cuantitativa (Tabla 1), se consideró una prevalencia de ERGE del 15%. Se analizaron diez estudios observacionales que evaluaron la utilidad

del GerdQ con una puntuación > 8 para discriminar la ERGE respecto del TEA patológico. Los rangos de sensibilidad y especificidad fueron muy amplios (43% al 79% y 41% al 93%, respectivamente). En general, los pacientes con ERGE demostrada tienden a tener puntuaciones más altas, pero muchos pacientes con esofagitis tienen puntuaciones bajas.^{25,27-33}

Un estudio multicéntrico en China investigó la utilidad del cuestionario GerdQ en 8065 pacientes con síntomas gastrointestinales superiores a los que se les había realizado una EGD.²⁷ En todos los pacientes, el cuestionario GerdQ fue aplicado antes de la EGD. En esta serie, el 17,8% presentaron esofagitis erosiva (EE), de los cuales en un 90% fue esofagitis grado A de la clasificación de Los Ángeles (LA) y en el 43,2% de ellos la puntuación GerdQ fue > 8. Por otro lado, en el grupo de pacientes con GerdQ > 8, el 30% tuvieron EE y el 70% restante fueron normales. El estudio concluye que la EE se relaciona con las puntuaciones más altas del GerdQ, pero que hasta un tercio de los pacientes con EE se presentan sin síntomas típicos y, por lo tanto, una puntuación baja del GerdQ no puede excluir la enfermedad de manera confiable.

En un estudio noruego que incluyó a 169 pacientes, se comparó el diagnóstico basado en síntomas versus el cuestionario GerdQ.²⁵ En todos los pacientes, se hizo EGD, valoración de síntomas, pH-metría y tratamiento de supresión ácida por 4 semanas. El análisis por curva ROC arrojó que la puntuación de 9 del GerdQ tenía el mayor rendimiento diagnóstico: sensibilidad de 66%; especificidad de 64%; valor predictivo negativo (VPN) de 22%; valor predictivo positivo (VPP) de 92%. El estudio concluye que en pacientes con síntomas sugestivos de ERGE el punto de corte de 9 del GerdQ ofrece una predicción limitada en el diagnóstico y que un curso corto con IBP no adiciona valor.

En otro estudio, se comparó el rendimiento diagnóstico del GerdQ con la cápsula de pH-metría inalámbrica de 48 horas en 358 pacientes.²⁹ La especificidad y la sensibilidad fueron de 75% (IC 95%, 64%-85%) y 43% (IC 95%, 34%-53%), respectivamente, quedando claro que el cuestionario resulta en un número considerablemente alto de falsos negativos.

En Europa oriental, en un pequeño estudio que incluyó a 28 pacientes, se evaluaron los cuestionarios GerdQ y GSRS para el diagnóstico de la ERGE, comparados con la pH-impedancia esofágica (MII-pH).³¹ El cuestionario GerdQ mostró una correlación estadísticamente significativa entre la puntuación total del cuestionario, el TEA, el número de episodios de reflujo ácido y el número de episodios de reflujo líquido. La sensibilidad, la especificidad y la precisión diagnóstica fueron del 78,6%, 92,9%

y 85,7%, respectivamente. El estudio, sin embargo, tiene serias debilidades en relación con el tamaño de la muestra, que es muy pequeña, y el hecho de que no informan los hallazgos de la EGD, lo cual es fundamental para establecer la utilidad de los cuestionarios en los grupos de EE y enfermedad por reflujo no erosiva (ERNE).

En un estudio japonés, se evaluó la utilidad del GerdQ en la población general vía web y en la hospitalaria vía e-mail.³⁰ Fueron incluidos 863 participantes. El punto de corte > 8 tuvo el área bajo la curva y el VPP más altos al compararlos con la EE ($p = 0,02$). Sin embargo, no se hizo el monitoreo de pH en la población estudiada por mail, lo cual no permitió diferenciar a los pacientes con ERNE verdadero de los pacientes con pirosis funcional.

El cuestionario GerdQ también ha sido evaluado en la población Latinoamericana. En México, se evaluó en un estudio la utilidad diagnóstica del cuestionario GerdQ para el diagnóstico de la ERGE en pacientes de la atención médica primaria.³² Trescientos pacientes adultos fueron incluidos; a todos se les realizó EGD. En los casos de endoscopia normal, se hizo pH-metría de 24 horas, previa interrupción de los IBP o antagonistas del receptor H2 (H2RA) por 7 días. La pH-metría se consideró anormal si el TEA fue mayor a 4,2%. La sensibilidad, la especificidad y el VPP del GerdQ en comparación con el estándar de oro (EGD + pH-metría) fueron de 72%, 72% y 87%, respectivamente.

Finalmente, en un estudio japonés con 636 pacientes, el rendimiento diagnóstico del GerdQ fue evaluado frente a la MII-pH de 24 horas, la prueba con IBP y la medición del espacio intercelular del epitelio esofágico (EIE).³³ A todos los participantes se les hizo el cuestionario GerdQ, EGD (con medición del EIE 2 cm por encima de la línea Z), MII-pH de 24 horas y un curso de esomeprazol por dos semanas. Cuando se definió una puntuación de GerdQ de ≥ 8 como valor de corte, la sensibilidad, especificidad, likelihood ratio (LR) positivo, LR negativo, VPP y VPN de GerdQ para el diagnóstico de la ERGE fueron del 57,7%, 48,9%, 1,13, 0,87, 58,3% y 48,3%, respectivamente.

En conclusión, la ERGE no puede diagnosticarse solamente sobre la base de los síntomas, ya que muchos pacientes con síntomas típicos no tienen la enfermedad y algunos pacientes con ERGE demostrada pueden ser asintomáticos. Por otra parte, los trastornos funcionales esofágicos y los desórdenes motores comparten manifestaciones clínicas similares a las de la ERGE y, por ello, es necesario el uso de pruebas diagnósticas para precisarlo. Debido a esto, el cuestionario GerdQ, un instrumento basado en síntomas, no tiene utilidad en la práctica clínica como método diagnóstico y no permite evitar el uso

de pruebas más específicas. Sin embargo, es importante recalcar que los estudios realizados para documentar el alcance diagnóstico de este cuestionario usan en las pruebas de referencia parámetros de anormalidad que hoy están siendo reevaluados y que tienen una alta heterogeneidad y notables deficiencias metodológicas.

En la discusión de esta pregunta con el grupo de expertos, se planteó que los diferentes fenotipos de la ERGE y

algunas otras entidades, como los trastornos motores del esófago, comparten los mismos síntomas. Los cuestionarios tendrían su utilidad para diferenciar los síntomas de dispepsia de la ERGE y como tamizaje en el contexto de estudios epidemiológicos poblacionales, pero no son adecuados para establecer el diagnóstico de ERGE y tomar una conducta terapéutica en consecuencia. El acuerdo logrado fue del 73%.

Tabla 1.

Pregunta 1: ¿Cuál es el rendimiento diagnóstico del interrogatorio dirigido de síntomas o los cuestionarios (GerdQ) > 8 para el diagnóstico de ERGE?

Sensibilidad	0,43 a 0,79	Prevalencias	15% (1)
Especificidad	0,41 a 0,93		

Desenlace	Nº de estudios (Nº de pacientes)	Diseño del estudio	Factores que pueden disminuir la certeza de la evidencia					Efecto por 1000 pacientes testeados	QoE de precisión del test
			Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de la publicación	Probabilidad pretest de 15%	
Verdaderos positivos (pacientes con ERGE)	10 estudios (25, 27-33)	Estudios de tipo cohorte y caso-control	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	65 a 119	⊕ ⊕ ○ ○ Baja
Falsos negativos (pacientes incorrectamente clasificados de no tener ERGE)	2481 pacientes						31 a 85		
Verdaderos negativos (pacientes sin ERGE)	10 estudios	Estudios de tipo cohorte y caso-control	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	349 a 791	⊕ ⊕ ○ ○ Baja
Falsos positivos (pacientes clasificados incorrectamente como ERGE)	7541 pacientes						59 a 501		

Explicaciones

a. Uno de los estudios incluidos no incluyó un estándar de oro apropiado.

b. Bajos eventos incluidos en al menos un estudio.

* Zavala-Gonzales incluido en tres subgrupos (VEDA+PH, PH, VEDA).

2. ¿Se recomienda la prueba terapéutica empírica con IBP para el diagnóstico de ERGE en pacientes con pirosis como síntoma dominante?

Calidad de la evidencia: BAJA ⊕⊕○○

Fuerza de recomendación: DÉBIL EN CONTRA

La ERGE es una entidad muy frecuente y el tratamiento empírico con IBP es, habitualmente, el primer paso en el diagnóstico y en el manejo.

Los IBP bloquean de manera irreversible la bomba de protones ATPasa H⁺K⁺, que se encuentra en las células parietales gástricas.³⁴ La producción de ácido se suprime hasta que se regeneren nuevas bombas de protones, por lo que el IBP debe ser administrado cada día, para asegurar la supresión de ácido continua. Los IBP no reducen el número de eventos de reflujo; en cambio, alteran el pH del reflujo a débilmente ácido o alcalino.³⁵

Los síntomas típicos de la ERGE se reducen con el tratamiento con IBP. Esto condujo al desarrollo de la prueba terapéutica empírica con IBP, en lugar de la realización del monitoreo ambulatorio de ERGE, en pacientes con pirosis sin síntomas de alarma.³⁶ Esta prueba fue luego extrapolada también a los pacientes con regurgitación como síntoma dominante, a pacientes con DTNC y a pacientes con síntomas extraesofágicos.

La pregunta PICO ha sido confeccionada tomando como población a pacientes con pirosis como síntoma dominante, como intervención a la prueba terapéutica empírica con IBP, como comparador al TEA patológico y como desenlace al diagnóstico de la ERGE.

El análisis cuantitativo (Tabla 2) se realizó sobre la base de un estudio.³⁷ Considerando una prevalencia de ERGE del 15%, se calculó una sensibilidad del 86% (IC 95% 70-93) y una especificidad del 29% (IC 95% 8-58) para la prueba empírica con IBP, en comparación con el TEA. El estudio analizado es un ensayo clínico doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, en el que se evaluó la precisión diagnóstica de la prueba con omeprazol a altas dosis para la detección de la ERGE. En este sentido, se incluyó a 43 pacientes con al menos tres episodios de pirosis por semana durante al menos los últimos tres meses, a los que se les realizó EGD y pH-metría de 24 horas. Se midió la respuesta al omeprazol versus el placebo en pacientes con ERGE positivo y ERGE negativo, definido como la presencia de esofagitis erosiva en la EGD o una pH-metría anormal. De los 42 pacientes que completaron el estudio, 35 (83%) fueron clasificados como ERGE positivos y 7 (17%) como ERGE negativos. Veintiocho pacientes de los ERGE positivos y 3 de los negativos respondieron al test de omeprazol, resultando en una sensibilidad del 80% (IC 95% 66,7-93,3) y una especificidad del 57,1%

(IC 95% 20,5-93,8).³⁷ Hay que tener en cuenta que este análisis fue realizado sobre la base de un único estudio, con un tamaño muestral pequeño, por lo que nos encontramos con un nivel de imprecisión elevado.

En un metaanálisis, se mostró que la sensibilidad de la prueba con IBP de 7 días para resolver la pirosis fue del 71% en presencia de esofagitis erosiva y del 78% cuando la pH-metría fue anormal.²⁴ Sin embargo, cuando se considera la pirosis no investigada, la especificidad de la prueba con IBP fue subóptima (41% y 54%, respectivamente), lo que implica una mezcla de mecanismos de ERGE y no ERGE subyacentes.³⁸

El tratamiento con IBP a corto plazo cura la esofagitis en un 72% al 83% de pacientes (comparado con 18% a 20% para el placebo),^{38,39} pero resuelve la pirosis en solo el 56% al 77% de los pacientes con esofagitis (con 4-12 semanas de tratamiento).⁴⁰⁻⁴²

La dosis estándar de IBP resuelve la pirosis en solo un 37% al 61% de los pacientes sin esofagitis erosiva o con pirosis no investigada.^{38,42-44}

En la discusión con el grupo de expertos se planteó que, a pesar de que el uso de la prueba empírica con IBP es algo que se realiza habitualmente en la práctica clínica en pacientes con pirosis, sobre todo en pacientes jóvenes y sin síntomas de alarma, existe un efecto placebo del IBP que hace que la prueba sea poco específica. Además, no se trataría de un método adecuado para hacer diagnóstico de ERGE y tomar una conducta terapéutica en consecuencia. El acuerdo fue del 67%.

3. ¿Se recomienda la prueba terapéutica empírica con IBP para el diagnóstico de ERGE en pacientes con regurgitación como síntoma dominante?

Calidad de la evidencia: BAJA ⊕⊕○○

Fuerza de recomendación: FUERTE EN CONTRA

Además de la pirosis, la regurgitación también se considera un síntoma típico de la ERGE. Según los metaanálisis, cuando la regurgitación es el síntoma dominante, los IBP ofrecen muy poco beneficio.⁴⁴ Hay que considerar que este dato surge de ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo, en los que se evalúa la mejoría clínica, sin hacer una comparación válida para establecer el diagnóstico de ERGE.

A diferencia de en los pacientes con pirosis, los IBP reducen los síntomas en solo el 26% al 64% de los pacientes con regurgitación como síntoma dominante, solo un 17% más de pacientes que los que reciben placebo.^{45,46}

La pregunta PICO ha sido confeccionada tomando como población a pacientes con regurgitación como síntoma dominante, como intervención la prueba terapéutica empírica con IBP, como comparador el TEA patológico y como desenlace el diagnóstico de ERGE.

Tabla 2.

Pregunta 2: ¿Cuál es la utilidad diagnóstica de la prueba terapéutica con IBP empírica vs. pH-metría para el diagnóstico de ERGE con pirosis como síntoma dominante?

IBP		pH-metría		Prevalencias	15%
Sensibilidad	0,83 (95% IC: 0,70 a 0,93)	Sensibilidad	0,56 (95% IC: 0,21 a 0,86)		
Especificidad	0,29 (95% IC: 0,08 a 0,58)	Especificidad	0,38 (95% IC: 0,20 a 0,59)		

Desenlace	Nº de estudios (Nº de pacientes)	Diseño del estudio	Factores que pueden disminuir la certeza de la evidencia					Efecto por 1000 pacientes testeados		QoE de precisión del test
			Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de la publicación	Probabilidad pretest de 15%	IBP	
Verdaderos positivos (pacientes con ERGE)	1 estudio (37) 30 pacientes	Estudios de tipo cohorte y caso-control	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	124 (105 a 140)	84 (32 a 129)	⊕ ⊕ ○ ○ Baja
Falsos negativos (pacientes incorrectamente clasificados de no tener ERGE)								40 más TP en IBP	26 (10 a 45)	
Verdaderos negativos (pacientes sin ERGE)	1 estudio 40 pacientes	Estudios de tipo cohorte y caso-control	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	246 (68 a 493)	323 (170 a 501)	⊕ ⊕ ○ ○ Baja
Falsos positivos (pacientes clasificados incorrectamente como ERGE)								77 menos TN en IBP	604 (357 a 782)	
								77 más FP en IBP		

Explicaciones

a. Los resultados de la prueba índice se interpretaron con conocimiento de los resultados del estándar de referencia; los resultados del estándar de referencia se interpretaron con conocimiento de los resultados de la prueba índice.

El análisis cuantitativo se realizó sobre la base de un estudio⁴⁷ (Tabla 3).

Considerando una prevalencia de ERGE del 15%, se calculó una sensibilidad del 83% (IC 95% 70-92) y una especificidad del 41% (IC 95% 21-64) para la prueba empírica con IBP en pacientes con regurgitación como síntoma dominante.

En el estudio de Aanen y col., se evaluó la precisión diagnóstica de la prueba empírica con IBP en pacientes con síntomas sugestivos de ERGE de la atención primaria. En este estudio, no se aclara puntualmente si los pacientes presentaban regurgitación como síntoma dominante. Los pacientes con síntomas extraesofágicos fueron excluidos. El diagnóstico de ERGE se estableció

Tabla 3.

Pregunta 3: ¿Cuál es la utilidad diagnóstica de la prueba terapéutica con IBP empírica para el diagnóstico de ERGE en pacientes con regurgitación como síntoma dominante?

Sensibilidad	0,83 (95% IC: 0,70 a 0,92)	Prevalencias	12% (1)
Especificidad	0,41 (95% IC: 0,21 a 0,64)		

Desenlace	Nº de estudios (Nº de pacientes)	Diseño del estudio	Factores que pueden disminuir la certeza de la evidencia					Efecto por 1000 pacientes testeados	QoE de precisión del test
			Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de la publicación		
Verdaderos positivos (pacientes con ERGE DX)	1 estudio (47)	Estudios de tipo cohorte y caso-control	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	108 (91 a 120)	⊕⊕○○ Baja
Falsos negativos (pacientes incorrectamente clasificados de no tener ERGE DX)	52 pacientes		Probabilidad pretest de 15%					22 (10 a 39)	
Verdaderos negativos (pacientes sin ERGE DX)	1 estudio	Estudios de tipo cohorte y caso-control	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	357 (183 a 527)	⊕⊕○○ Baja
Falsos positivos (pacientes clasificados incorrectamente como ERGE DX)	22 pacientes		Probabilidad pretest de 15%					513 (313 a 687)	

Explicaciones

- a. Uno de los estudios incluidos no incluyó un estándar de oro apropiado.
- b. Bajos eventos incluidos en al menos un estudio.

con base en una probabilidad de asociación de síntomas (SAP) positiva. La sensibilidad de la prueba con IBP fue del 91% (IC 95% 78-96) y la especificidad, del 26% (IC 95% 10-49).⁴⁷ Hay que considerar que, además de no responder adecuadamente a la pregunta PICO, este trabajo fue realizado utilizando definiciones operativas inadecuadas y sobre la base de un tamaño muestral pequeño, lo que conlleva una importante imprecisión.

En la discusión con el grupo de expertos, se planteó que hay que considerar que, en pacientes con regurgitación como síntoma dominante, la respuesta a IBP reportada en los metaanálisis es pobre. Además de esto, en este grupo de pacientes, hay que considerar fuertemente la probabilidad de confundidores como los trastornos motores del esófago, los eructos y la rumiación. Por lo tanto, el grupo de expertos considera, con un acuerdo del 80%, que en pacientes con regurgitación como síntoma primario el uso de la prueba empírica con IBP no sería adecuada para hacer el diagnóstico de ERGE y tomar una conducta terapéutica en consecuencia.

4. ¿Se recomienda la prueba terapéutica con IBP empírica para el diagnóstico de ERGE en pacientes con dolor torácico como síntoma dominante?

Calidad de la evidencia: BAJA ⊕⊕○○

Fuerza de recomendación: FUERTE EN CONTRA

El DTNC se define como un dolor indistinguible del dolor causado por isquemia cardíaca, después de que esta enfermedad haya sido descartada.⁴⁸ La ERGE y los trastornos de motilidad esofágica frecuentemente se asocian a este síntoma. La prevalencia de ERGE en DTNC es del 30% al 60%⁴⁹ y, por ello, la prueba terapéutica con IBP ha sido recomendada como abordaje inicial por muchos expertos.

La pregunta PICO ha sido confeccionada tomando como población a pacientes con dolor torácico como síntoma dominante, como intervención la prueba terapéutica empírica con IBP, como comparador el TEA patológico y como desenlace el diagnóstico de ERGE.

Considerando una prevalencia de ERGE del 15% (pretest), el análisis cuantitativo fue realizado sobre la base de once estudios (ensayos clínicos y serie de casos) que evaluaron la capacidad de la prueba empírica con IBP en el DTNC como síntoma dominante. Se evaluó la capacidad de esta prueba para discriminar a pacientes con diagnóstico de ERGE en relación con el TEA patológico. En estos estudios, se observó una alta heterogeneidad, diferencias considerables en el diseño, las dosis del IBP y la duración del tratamiento. Además, los tamaños de muestra fueron pequeños y existió un riesgo alto de sesgo.

En conjunto, se reportó una sensibilidad del 42%-94% y una especificidad del 25%-89%.^{47,50-59} (Tabla 4).

En una revisión sistemática, se encontró que la prueba con IBP para el diagnóstico de ERGE en DTNC tiene una sensibilidad y una especificidad del 89% y del 88%, respectivamente.⁶⁰ Por otra parte, la EGD en pacientes con DTNC presenta cambios específicos de ERGE en el 14% al 29%⁶¹ y la pH-metría esofágica sin IBP es anormal hasta en el 60% de los casos.⁶² Por todo lo anterior, la prueba diagnóstica con IBP se ha propuesto como método inicial más eficiente debido a que es simple, segura y no invasiva.⁶³ En un estudio holandés, se evaluó la prueba con IBP para el diagnóstico de ERGE en 90 pacientes de atención primaria, tomando como referencia el resultado de la SAP de la pH-metría esofágica de 24 horas.⁴⁷ Después de la pH-metría, todos recibieron esomeprazol 40 mg en dosis única por 13 días. La sensibilidad de la prueba empírica con IBP fue de 0,91 (IC 95% 0,78-0,96) y la especificidad de 0,26 (IC 95% 0,10-0,49), lo cual demuestra que el valor adicional del tratamiento a corto plazo con IBP para diagnosticar la ERGE es, en general, limitado.

En un estudio aleatorizado cruzado doble ciego, se evaluó el uso de rabeprazol en dosis altas en pacientes con DTNC y sospecha de ERGE.⁵² A todos los pacientes se les hizo EGD y pH-metría de 24 horas. Todos los pacientes fueron tratados con rabeprazol 20 mg dos veces al día o placebo, por 7 días; el orden de exposición a placebo e IBP fue asignado aleatoriamente. De los 35 pacientes incluidos, 16 (46%) tuvieron diagnóstico de ERGE y, de estos, 12 (75%) tuvieron una mejoría significativa con rabeprazol versus 3 (19%) con placebo ($p = 0,029$). En contraste, en los 19 pacientes sin ERGE, solo 2 (11%) mejoraron con la medicación y 4 (21%) con placebo ($p = 0,6599$). La sensibilidad y la especificidad calculadas en este ensayo con rabeprazol fueron del 75% y 90%, respectivamente.

En otro estudio similar, el lansoprazol en dosis altas (60 mg am y 30 mg pm) durante 7 semanas fue comparado con placebo en 40 pacientes con DTNC, luego de realizar EGD y pH-metría.⁵⁰ En 18 pacientes (45%) se encontró EE y/o prueba de pH anormal (ERGE positivo) y en 22 (55%) ambos exámenes fueron normales (ERGE negativo). De los 18 pacientes con ERGE, 14 (78%) del grupo con lansoprazol y 4 (22%) del grupo placebo tuvieron respuesta sintomática positiva ($p = 0,0143$). En el grupo sin ERGE, 2 de los 22 pacientes (9,1%) mejoraron con la medicación versus 8 (36,3%) con el placebo ($p = 0,75$). La sensibilidad y la especificidad de la prueba con lansoprazol fueron del 78% y 80%, respectivamente.

Fass y col. realizaron un estudio con omeprazol para

Tabla 4.

Pregunta 4: ¿Cuál es la utilidad diagnóstica de la prueba terapéutica con IBP empírica para el diagnóstico de ERGE en pacientes con dolor de pecho como síntoma dominante?

Sensibilidad	0,42 a 0,94	Prevalencias	9% (1)
Especificidad	0,25 a 0,89		

Desenlace	Nº de estudios (Nº de pacientes)	Diseño del estudio	Factores que pueden disminuir la certeza de la evidencia					Efecto por 1000 pacientes testeados	QoE de precisión del test
			Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de la publicación	Probabilidad pretest de 9%	
Verdaderos positivos (pacientes con ERGE)	11 estudios (47, 50-59)	Estudios de tipo cohorte y caso-control	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	38 a 85	⊕⊕○○ Baja
Falsos negativos (pacientes incorrectamente clasificados de no tener ERGE)								22 (5 a 52)	
Verdaderos negativos (pacientes sin ERGE)	11 estudios	Estudios de tipo cohorte y caso-control	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	228 a 810	⊕⊕○○ Baja
Falsos positivos (pacientes clasificados incorrectamente como ERGE)								100 a 682	

Explicaciones

- a. Uno de los estudios incluidos no incluyó un estándar de oro apropiado.
- b. Bajos eventos incluidos en al menos un estudio.

evaluar no solo el rendimiento diagnóstico, sino también el ahorro potencial en costos.⁵³ Se incluyó a 40 pacientes y, en todos, se hizo un estudio inicial de pH-metría y EGD. Luego, en un estudio ciego y cruzado, se comparó omeprazol 40 mg am versus placebo por 7 días. El 78% (18/23) del grupo de ERGE positivo y el 14% (2/14) del grupo ERGE negativo tuvieron una respuesta positiva a la prueba con IBP ($p < 0,01$). Los valores de sensibilidad

y especificidad para esta prueba fueron del 78% (IC 95%, 61,4–95,1) y 85,7% (IC 95% 67,4–100). Se estimó un ahorro de 573 dólares por paciente y una reducción del 59% en el número de procedimientos diagnósticos.

Con el fin de establecer la duración óptima de la prueba con IBP en pacientes con DTNC, se hizo un estudio en 42 pacientes asiáticos.⁵⁵ Luego de realizar la EGD y la pH-metría, los pacientes fueron tratados con rabe-

prazol 20 mg dos veces por día por 14 días y, en todos, se evaluó la respuesta clínica en forma individual durante la semana uno y la semana dos. No hubo diferencias entre los dos grupos con DTNC durante la primera semana (ERGE positivo 8,5% versus ERGE negativo 6,23%). Sin embargo, durante la segunda semana, el grupo con ERGE tuvo una mayor tasa de respuesta positiva al IBP versus el grupo sin ERGE (13,81% vs 7,27%, respectivamente, $p = 0,001$). La sensibilidad para la prueba fue del 81% y la especificidad de 62%. El estudio sugiere que la prueba empírica con IBP en el diagnóstico de ERGE relacionado con DTNC debe tener una duración mínima de dos semanas antes de considerarse negativo.

Un estudio cruzado doble ciego controlado con placebo evaluó la prueba con omeprazol en dosis altas de 40 mg dos veces al día por 14 días en 42 pacientes con un estudio de perfusión miocárdica con Tc99m normal.⁵⁸ A todos les hicieron EGD, manometría esofágica y pH-metría de 24 horas antes del tratamiento. El dolor mejoró en el 71% del grupo que recibió IBP y en el 18% del grupo placebo ($p < 0,001$). La respuesta al omeprazol fue del 90% en el grupo ERGE positiva versus 39% en el ERGE negativa.

En Corea, se evaluó en un estudio la utilidad diagnóstica del lansoprazol 30 mg día versus placebo por 14 días, en 90 pacientes clasificados en dos grupos de edad: mayores y menores de 40 años.⁵⁶ El 23% de los pacientes jóvenes y el 38% de los mayores de 40 años tuvieron diagnóstico de DTNC relacionado con ERGE basado en la presencia de EE en la EGD o en una pH-metría anormal ($p = 0,144$). La prueba con IBP mejoró los síntomas significativamente en el grupo con ERGE versus el grupo sin ERGE, independientemente del grupo etario.

En China, se evaluó el tratamiento con lansoprazol versus placebo por 4 semanas para el diagnóstico de ERGE en 68 pacientes con DTNC y EGD normal.⁵⁹ En el grupo de lansoprazol, una mayor proporción de pacientes con reflujo anormal documentado por pH-metría tuvieron una mejoría sintomática en comparación con los de reflujo normal (92% versus 33%, respectivamente; OR 22, IC 95%: 2,3 – 201,8; $p = 0,001$), dando valores de sensibilidad, especificidad, VPP, VPN y exactitud de 92%, 67%, 58%, 94% y 75%, respectivamente. En el grupo placebo no hubo diferencias entre los pacientes con reflujo normal y anormal (35% versus 33%).

En Arizona, se incluyó en un estudio a 94 pacientes con DTNC, a quienes se les realizó EGD y pH-metría esofágica de 24 horas.⁵¹ A los pacientes con índice sintomático (IS) $> 50\%$ se les administró una prueba con IBP (rabeprazol, lansoprazol u omeprazol) en dosis única por una semana. Cuarenta y siete pacientes (50%) tuvieron ERGE demostrada en la EGD o en la pH-metría y 47 (50%) no tuvieron diagnóstico

objetivo de ERGE. Solo 9 (19,1%) pacientes del grupo ERGE positivo y 5 (10,6 %) del grupo ERGE negativo tuvieron un IS $> 50\%$ ($p = ns$). Ocho de los 9 pacientes (89%) que tuvieron un IS positivo en el grupo con ERGE y 2 de 5 pacientes (40%) en el grupo sin ERGE respondieron a la prueba con IBP. Según estos datos, el IS positivo es infrecuente en pacientes con DTNC con o sin ERGE y el uso de este índice agrega poco valor al diagnóstico de esta entidad.

Finalmente, en un estudio, se evaluó el rendimiento de la prueba con IBP para el diagnóstico de ERGE en DTNC en pacientes estudiados con pH-metría por cápsula inalámbrica (pH-CI).⁵⁷ Hicieron una EGD y un estudio con pH-CI de 48 horas en todos los pacientes, que luego recibieron rabeprazol 20 mg dos veces por día durante 2 semanas. La prevalencia de ERGE fue del 66,7% (18/27). La proporción de pacientes que tuvieron una mejoría total o parcial del DTNC fue significativamente mayor en los pacientes con ERGE que en aquellos sin ERGE: 15/18 (83,3%) versus 1/9 (11%) ($p < 0,001$).

En conclusión, el paso más importante al momento de evaluar a un paciente con dolor torácico es asegurarse de que no es de causa cardiogénica. En los pacientes con ERGE y dolor torácico como síntoma dominante la prueba empírica con IBP puede ser de utilidad en casos de individuos jóvenes y sin síntomas de alarma. Los resultados más favorables de la prueba se obtienen cuando las pruebas objetivas de la ERGE, como la pH-metría o la EGD, son anormales.

En la discusión con el grupo de expertos se planteó, con un acuerdo del 87%, que, en el contexto del DTNC, los IBP son de utilidad cuando la ERGE ya está confirmada. Sin embargo, su uso de manera empírica no es adecuado, ya que podría diferirse el diagnóstico por el efecto placebo. Por otro lado, hay que considerar que el dolor torácico puede ser una manifestación clínica de varias condiciones, tanto esofágicas como extraesofágicas, que requieren una cuidadosa valoración.

5. ¿Se recomienda la prueba terapéutica con IBP empírica para el diagnóstico de ERGE extraesofágico (disfonía, tos, asma) en pacientes con síntomas típicos de ERGE (pirosis, regurgitación)?

Calidad de la evidencia: BAJA ⊕⊕○○

Fuerza de recomendación: FUERTE EN CONTRA

El consenso de Montreal ha clasificado las manifestaciones de ERGE en síndromes esofágicos o síndromes extraesofágicos (SEE).⁴ Además, en el SEE, se han incluido las manifestaciones atípicas de ERGE, como el asma, la tos crónica, la laringitis, el globus, la molestia faríngea, la disfonía y la carraspera, que son cada vez más

reconocidas por médicos generales, gastroenterólogos, neumonólogos y otorrinolaringólogos.⁶⁴ Sin embargo, la correlación entre SEE y ERGE es dudosa y sigue siendo muy difícil de comprobar.⁶⁵ Además, es una condición que ha llevado a gastos sustanciales en el sistema de salud pública. Se ha demostrado que el costo de la evaluación y el tratamiento en el primer año de pacientes con SEE es cinco veces mayor que el costo que generan aquellos con síntomas típicos de reflujo y es muy cercano a los costos globales por cáncer en los Estados Unidos.⁶⁶

Las herramientas diagnósticas comúnmente usadas en el SEE incluyen la laringoscopia, la EGD, la pH-metría o MII-pH ambulatoria. Nuevas tecnologías han sido propuestas, como la impedancia mucosa medida durante la EGD, pero hasta el momento no se ha demostrado que tenga un papel claro en la evaluación del SEE relacionado con ERGE.⁶⁵ En realidad, los pacientes con sospecha de SEE deben someterse a una investigación que combine los datos clínicos, los resultados de las pruebas diagnósticas y la respuesta al tratamiento.⁶⁵

Para formular la pregunta PICO, se consideró como población a los pacientes con SEE relacionados con ERGE (tos, disfonía, asma) y síntomas típicos de reflujo (pirosis y regurgitación), como intervención la prueba terapéutica empírica con IBP, como comparación el TEA patológico y como desenlace el diagnóstico de ERGE extraesofágico.

Para la síntesis cuantitativa fueron incluidos tres estudios.⁶⁷⁻⁶⁹ La prevalencia considerada de ERGE fue del 15% (pretest). A pesar de que la pregunta PICO fue planteada considerando el escenario clínico de pacientes con SEE y síntomas típicos de ERGE, estos estudios evaluaron la resolución del SEE después del tratamiento empírico con IBP en pacientes con y sin síntomas típicos de reflujo. Por lo tanto, consideramos que esta fue una limitante para poder responder directamente la pregunta PICO. Más allá de esta consideración, la sensibilidad ha variado de 52% a 86% y la especificidad, de 41% a 58% (Tablas 5 y 6). Los estudios han tenido diseños y metodologías considerablemente diferentes, lo que ha contribuido a la heterogeneidad de los resultados. La pequeña cantidad de la muestra también ha sido una limitación en todos los estudios.

En el estudio de Metz y col.,⁶⁷ el objetivo fue determinar si el tratamiento empírico con omeprazol podría de manera confiable identificar a los pacientes con laringitis por reflujo y evitar los exámenes complementarios en 10 pacientes con SEE, 8 de ellos con ERGE comprobada y 6 con síntomas típicos asociados. No hubo grupo placebo. El desenlace fue la resolución de todos los síntomas laríngeos al final del tratamiento empírico. La respuesta al omeprazol fue positiva en 6 de 10 pacientes. Los auto-

res concluyeron que la prueba empírica con omeprazol podría ser útil en la confirmación de la laringitis por reflujo, pero que había posibilidad de falsos positivos y falsos negativos.

El objetivo del segundo estudio fue evaluar los beneficios de la terapia con omeprazol en pacientes con sospecha de reflujo laringofaríngeo (RLF) para determinar la dosis óptima y la duración de la prueba diagnóstica. Cien pacientes con laringitis posterior y más de un síntoma atípico de RLF, de entre 14 y 68 años de edad, fueron tratados con omeprazol (20mg, 40mg, > 40mg) por 4 semanas, divididos en 3 subgrupos y un grupo tratado solamente con modificaciones en el estilo de vida y dieta. El 21% de los pacientes tenían EE. El desenlace fue la mejoría de por lo menos el 50% de los síntomas y en la satisfacción del paciente con el tratamiento. Al final de 4 semanas, el 65% de los pacientes fueron clasificados como respondedores ($p = 0,05$) y los mejores resultados fueron en pacientes que recibieron omeprazol más de 20 mg al día 6.^{67,69,70}

El tercero es un estudio abierto de cohorte prospectiva en 85 pacientes, para evaluar si el IBP dos veces al día (BID) es más efectivo que una vez al día (QID) para el tratamiento de RLF. Fueron incluidos pacientes diagnosticados con RLF basados en síntomas de oído, nariz y garganta (ONG) y hallazgos laringoscópicos. Poco más del 50% de los pacientes presentaban síntomas típicos asociados. A través de un cuestionario se accedió a los datos demográficos, síntomas de ONG, severidad de los síntomas y exposición a otros potenciales irritantes laríngeos. Antes del inicio del tratamiento, los pacientes fueron estudiados con manometría esofágica, pH-metría de 24 horas y EGD. Los pacientes fueron asignados de manera consecutiva a tres grupos: IBP BID (lansoprazol 30 mg BID), IBP BID + H2RA (omeprazol 20mg BID + ranitidina 300mg cada noche), o IBP QID (esomeprazol 40 mg QID). La respuesta al tratamiento fue definida como respuesta sintomática con mejoría de más del 50% en relación al IS basal. En dos meses, la respuesta del grupo IBP ocurrió en 15/30 pacientes (50%); IBP + H2RA en 15/30 pacientes (50%); e IBP QID en 7/25 pacientes (28%), $p = 0,03$. No hubo diferencia estadística entre los dos grupos IBP BID con o sin H2RA. Entre los no respondedores del grupo IBP QID, 7/13 (54%) obtuvieron respuesta con 2 meses adicionales de IBP BID. En el seguimiento a los 4 meses, un 22% adicional de respuesta fue obtenida en los dos grupos de IBP BID (43/60, 72%). El estudio concluyó que la supresión ácida agresiva con IBP BID durante por lo menos 4 meses es necesaria para el tratamiento del RLF.⁶⁹

Por otro lado, en un estudio aleatorizado controlado

con placebo en el que se evaluó el efecto del esomeprazol 40 mg BID por 16 semanas en 770 pacientes con asma, se reveló que, en un subgrupo de pacientes con síntomas típicos de ERGE y síntomas respiratorios nocturnos, tendría algún beneficio en la mejoría del flujo espiratorio pico. Hay que tener en cuenta, sin embargo,

que esta mejoría estuvo en el borde de la significancia estadística.⁷¹

En la Guía Clínica del Colegio Americano de Gastroenterología (ACG) para Diagnóstico y Manejo de la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico se sugiere para aquellos pacientes que presentan ambos síntomas, es-

Tabla 5 y 6.

Preguntas 5 y 6: ¿Cuál es la utilidad diagnóstica de la prueba terapéutica con IBP empírica para el diagnóstico de ERGE extraesofágico en pacientes con y sin síntomas típicos?

Sensibilidad	0,52 a 0,86	Prevalencias	15%
Especificidad	0,41 a 0,58		

Desenlace	Nº de estudios (Nº de pacientes)	Diseño del estudio	Factores que pueden disminuir la certeza de la evidencia					Efecto por 1000 pacientes testeados	QoE de precisión del test
			Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de la publicación	Probabilidad pretest de 15%	
Verdaderos positivos (pacientes con ERGE)	3 estudios (67, 69, 70)	Estudios de tipo cohorte y caso-control	serio ^a	no es serio	serio ^b	no es serio	ninguno	78 a 129	⊕⊕○○ Baja
Falsos negativos (pacientes incorrectamente clasificados de no tener ERGE)								21 a 72	
Verdaderos negativos (pacientes sin ERGE)	3 estudios	Estudios de tipo cohorte y caso-control	serio ^a	no es serio	serio ^b	no es serio	ninguno	349 a 493	⊕⊕○○ Baja
Falsos positivos (pacientes clasificados incorrectamente como ERGE)								357 a 501	

Explicaciones

a. Los resultados de la prueba índice se interpretaron con conocimiento de los resultados del estándar de referencia; los resultados del estándar de referencia se interpretaron con conocimiento de los resultados de la prueba índice.

b. Heterogeneidad clínica o metodológica en los distintos estudios. Algunos estudios reportan pacientes con síntomas típicos y no típicos, siendo imposible discriminarlos.

fágicos y extraesofágicos, el tratamiento empírico con IBP 2 veces al día por 8 a 12 semanas antes del estudio diagnóstico.⁷²

El grupo de expertos votó mayoritariamente (73%) fuerte en contra de la recomendación sobre el uso de IBP empíricos en pacientes con SEE y síntomas típicos de ERGE. Se discutió que, en el caso de no poder contar con la disponibilidad de la realización de un monitoreo ambulatorio de reflujo, podría tener algún rol, pero que de ninguna manera esta prueba podría servir para hacer diagnóstico de ERGE.

6. ¿Se recomienda la prueba terapéutica con IBP empírica para el diagnóstico de ERGE extraesofágico (disfonía, tos, asma) en pacientes SIN síntomas típicos de ERGE (pirosis, regurgitación)?

Calidad de la evidencia: BAJA ⊕⊕○○

Fuerza de recomendación: FUERTE EN CONTRA

Es interesante que, en algunos ámbitos de la práctica clínica, la ERGE se considera una causa posible de SEE, aun en pacientes sin síntomas típicos, que no responden a dosis máximas de IBP y que tienen estudios negativos de MII-pH.⁷³

Para formular la pregunta PICO, se consideró como población a los pacientes con SEE relacionados con ERGE (tos, disfonía, asma) y sin síntomas típicos de reflujo (pirosis y regurgitación), como intervención la prueba terapéutica empírica con IBP, como comparación el TEA anormal y como desenlace el diagnóstico de ERGE extraesofágico (Tablas 5 y 6).

Como en la pregunta PICO previa, se presentó la limitante de que los trabajos publicados no discriminaron el SEE según pacientes con y sin síntomas típicos de ERGE. Los datos utilizados para el análisis cuantitativo son los mismos que en la pregunta PICO anterior.

En cuanto al análisis cualitativo, el estudio TOPPITIS es un estudio aleatorizado, fase III, doble ciego, controlado con placebo, en el que se incluyó a 346 pacientes con síntomas faríngeos persistentes y un score de índice de síntomas de reflujo ≥ 10 , tratados con 30 mg de lansoprazol BID por 16 semanas. El objetivo primario fue el de evaluar la respuesta sintomática. El principal resultado fue que el grupo con lansoprazol no obtuvo resultados significativamente mejores en comparación con el grupo placebo, en ninguno de los tres parámetros medidos de evaluación de respuesta al tratamiento (Reflux Symptom Index, Comprehensive Reflux Symptom Score and Laryngopharyngeal Reflux - Health Related Quality of Life). En resumen, no se ha detectado evidencia del beneficio del tratamiento con lansoprazol en pacientes con síntomas faríngeos persistentes.⁷³

Debido a las dificultades para establecer la asociación de SEE con ERGE y el elevado costo de la evaluación y el tratamiento al primer año,⁶⁶ la Guía Clínica del ACG para Diagnóstico y Manejo de la ERGE y la Actualización de Práctica Clínica de la Asociación Americana de Gastroenterología (AGA) recomiendan descartar otras causas de los síntomas. Además, los pacientes que presentan manifestaciones extraesofágicas de ERGE sin síntomas típicos deben someterse a test para el diagnóstico de reflujo antes del tratamiento con IBP.^{6,72}

En conclusión, el bajo número de estudios, el pequeño tamaño muestral y la metodología considerablemente diferente entre los estudios llevan a una calidad de evidencia baja para considerar el uso de IBP como prueba terapéutica en pacientes con sospecha de ERGE extraesofágica sin síntomas típicos.

El 100% de los participantes del grupo de expertos votó fuertemente en contra de esta recomendación.

7. ¿Se recomienda el esofagograma baritado para el diagnóstico de ERGE?

Calidad de la evidencia: BAJA ⊕⊕○○

Fuerza de recomendación: FUERTE EN CONTRA

El esofagograma baritado es una prueba de utilidad para el estudio de las enfermedades del esófago, y una de sus mayores ventajas es su amplia disponibilidad. La Organización Mundial de Gastroenterología considera que esta prueba podría ser de utilidad para la evaluación de la anatomía esofágica.⁷⁴

El esofagograma tiene una pobre correlación con el monitoreo ambulatorio de reflujo, que es el estándar de referencia actual para el diagnóstico de ERGE. Por tal motivo, la guía clínica del ACG no recomienda el uso de esofagograma como una prueba diagnóstica para ERGE.⁷² Asimismo, el consenso de Lyon para el diagnóstico de ERGE no toma en cuenta el esofagograma como una prueba diagnóstica.¹⁷ Vale la pena destacar que existe una modalidad de este estudio, conocida como esofagograma cronometrado, que es una variante con la cual podemos valorar el vaciamiento esofágico y convertir el esofagograma en una prueba funcional que resulta útil en la acalasia, pero no en la ERGE.⁷⁵

Para formular la pregunta PICO, se consideró como población a los pacientes con síntomas de ERGE, como intervención el esofagograma baritado, como comparación el TEA anormal y como desenlace el diagnóstico de ERGE.

Con respecto a la síntesis cuantitativa de los datos (Tabla 7), se encontró información cuantitativa en dos estudios. Considerando una prevalencia de ERGE del 15%, se calculó una sensibilidad del 50% (IC 95% 32-68) y una especificidad del 64% (IC 95% 45-80)

Tabla 7.

Pregunta 7: ¿Cuál es la utilidad diagnóstica del esofagograma baritado para el diagnóstico de ERGE?

Sensibilidad	0,50 (95% IC: 0,32 a 0,68)	Prevalencias	15%
Especificidad	0,64 (95% IC: 0,45 a 0,80)		

Desenlace	Nº de estudios (Nº de pacientes)	Diseño del estudio	Factores que pueden disminuir la certeza de la evidencia					Efecto por 1000 pacientes testeados Probabilidad pretest de 15%	QoE de precisión del test
			Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de la publicación		
Verdaderos positivos (pacientes con ERGE)	2 estudios (76, 77) 210 pacientes	Estudios de tipo cohorte y caso-control	serio ^a	no es serio	ninguno	serio ^b	ninguno	75 (48 a 102)	⊕ ⊕ ○ ○ Baja
Falsos negativos (pacientes incorrectamente clasificados de no tener ERGE)								75 (48 a 102)	
Verdaderos negativos (pacientes sin ERGE)	2 estudios 200 pacientes	Estudios de tipo cohorte y caso-control	serio ^a	no es serio	ninguno	serio ^b	ninguno	544 (383 a 680)	⊕ ⊕ ○ ○ Baja
Falsos positivos (pacientes clasificados incorrectamente como ERGE)								306 (170 a 467)	

Explicaciones

a. Los resultados de la prueba índice se interpretaron con conocimiento de los resultados del estándar de referencia; los resultados del estándar de referencia se interpretaron con conocimiento de los resultados de la prueba índice. P de referencia pH-metría.

b. Un solo estudio con bajo n de pacientes.

para el esofagograma en relación con el diagnóstico de ERGE. En el primer estudio incluido, el grupo de Castell y col.⁷⁶ valoró a un grupo de 125 pacientes que fueron sometidos a un esofagograma baritado y una pH-metría convencional de 24 horas. Se valoró, durante el esofagograma baritado, la presencia o ausencia de hernia hiatal, la presencia o ausencia de reflujo espontáneo y, finalmente,

la presencia o ausencia de reflujo durante la maniobra de sifón de agua. Se encontró que, cuando se observó reflujo espontáneo en el esofagograma, el 68% presentó una pH-metría positiva, cuando se presentó reflujo durante la maniobra de sifón de agua el 65% presentó una pH-metría positiva y el 70% de los pacientes con hernia hiatal presentó una pH-metría positiva. Se calculó una sensibi-

lidad del 26% y una especificidad del 77% para el reflujo espontáneo; para hernia hiatal una sensibilidad del 43% y una especificidad del 65% y, al agregar al esofagograma la prueba de sifón de agua, se aumentó la sensibilidad al 92%, pero se perdió la especificidad, que resultó en cero.

El segundo estudio con información extraíble encontrado fue realizado por el grupo de Serena-Gallegos D. y col.⁷⁷ En este estudio, se compararon los resultados del esofagograma con estudios funcionales esofágicos (pH-metría y manometría esofágica). Se incluyó a 65 pacientes. De estos, 35 pacientes tenían pH-metría y esofagograma baritado. La cantidad de falsos negativos en este estudio para el esofagograma fue de 55%, los falsos positivos fueron el 31% y solo el 30% de los pacientes tenían una pH-metría positiva y reflujo en el esofagograma. Se calculó una sensibilidad del 50%, especificidad del 64%, VPP de 68% y VPN de 45% para el esofagograma, en comparación con la pH-metría como estándar de referencia.

De esta manera, y de acuerdo con nuestro análisis, puede concluirse que el esofagograma como prueba diagnóstica tiene baja sensibilidad, especificidad y concordancia, en comparación con la pH-metría para el diagnóstico de ERGE. Vale la pena destacar que el esofagograma continúa siendo una prueba útil para la investigación de anormalidades anatómicas.

El grupo de expertos estuvo 100% de acuerdo en la falta de utilidad del esofagograma baritado para el diagnóstico de ERGE.

8. ¿Se recomiendan los hallazgos endoscópicos para el diagnóstico de ERGE?

En relación con esta pregunta, el grupo de expertos decidió subdividirla en dos ítems para una mejor evaluación. Por lo tanto, en la pregunta 8a se evaluó el hallazgo endoscópico de hernia hiatal, y en la 8b, el de esofagitis erosiva en sus diferentes grados.

8a. ¿Se recomienda el hallazgo endoscópico de hernia hiatal y alteración de la válvula flap para el diagnóstico de ERGE?

Calidad de la evidencia: BAJA ⊕⊕○○

Fuerza de recomendación: FUERTE EN CONTRA

La EGD es una herramienta utilizada con frecuencia para el diagnóstico de síntomas gastrointestinales superiores como los ocasionados por la ERGE.⁷⁴ Dado que es una herramienta asequible, se utiliza ante determinadas situaciones clínicas y como tamizaje en poblaciones bien definidas.⁷⁴ La hernia hiatal puede observarse con facilidad cuando se realiza una EGD y se ha demostrado que el tamaño de la hernia está correlacionado con la gravedad de la ERGE, es decir, a mayor tamaño de la hernia, mayor es el grado de esofagitis en la EGD y mayor el

TEA durante la pH-metría.⁷⁸ Sin embargo, el hecho de encontrar una hernia hiatal por sí sola durante la EGD no equivale a la presencia de ERGE.⁷⁹ Otro de los elementos que se evalúan durante la realización de una EGD es la válvula flap. Esta evaluación se lleva a cabo durante la maniobra de retroflexión y se clasifica de acuerdo con la Clasificación de Hill.^{80,81}

Por este motivo, nos preguntamos si la presencia de hernia hiatal tiene alguna utilidad para el diagnóstico de ERGE.

Para formular la pregunta PICO, se consideró como población a los pacientes con síntomas de ERGE, como intervención el hallazgo de hernia hiatal y alteración de la válvula flap en la EGD, como comparación el TEA anormal y como desenlace el diagnóstico de ERGE.

En la síntesis cuantitativa de los datos (Tabla 8), se encontró información extraíble en un estudio en el que se analizó la presencia de hernia hiatal en la EGD, en relación con el diagnóstico de ERGE mediante pH-metría. En este estudio, Johnson y col.⁸² evaluaron a un grupo de 220 pacientes consecutivos, en los cuales se registró la presencia de síntomas típicos de ERGE. Se realizó pH-metría como estándar de referencia y EGD. En este estudio, el 20% de los pacientes con sintomatología típica no presentó pH-metría positiva. Se encontró una hernia hiatal mayor a 2 cm en el 63% de los pacientes. El 57% de los pacientes que presentaron hernia hiatal tenían pH-metría positiva. El 75% de los pacientes que presentaron erosiones esofágicas tenían pH-metría positiva. Se calculó una sensibilidad del 75%, en comparación con la pH-metría, y una especificidad del 49%, con un VPP del 57% para la presencia de hernia hiatal para el diagnóstico de ERGE.

Por otro lado, hay que considerar que existe una relación entre el grado de válvula flap, definida por la Clasificación de Hill,^{80,81} y la esofagitis erosiva. En el estudio de Kim y col., se incluyó a un grupo de 608 pacientes en los cuales se realizó EGD, manometría esofágica y pH-metría de 24 horas. Se encontró EE leve (grado A y B de LA) en 68 pacientes y EE severa (C y D de LA) en solo 5 casos. Es importante destacar que el análisis de estos casos fue retrospectivo y se desconoce el uso de IBP previo al procedimiento endoscópico. En este estudio, solo el 12% de los pacientes estudiados presentaron erosiones en la mucosa durante la EGD. La presencia de erosiones durante la EGD presentó una asociación fuerte (OR 9,8 IC 95%, 5,6-17,2) con los grados más altos de válvula flap.⁸³

En el segundo estudio analizado, que fue realizado por el grupo de Lin B y col., se evaluó a una población de 506 pacientes con síntomas de ERGE. Se les realizó EGD y se documentó el grado de válvula flap y la presencia de erosiones en el esófago. Se encontró a un total de 125 pacientes con erosiones esofágicas, según la clasificación de LA

(grado A: 93 pacientes, grado B: 29 pacientes, grado C: 2 pacientes y grado D: 1 paciente). La frecuencia de pacientes con válvulas flap anormales (grados III o IV de la clasificación de Hill) fue del 27%, de los cuales el 42% tenían EE.⁸⁴

Analizando estos datos, se demuestra la pobre

asociación que tiene la hernia hiatal como predictor de la ERGE.

El 87% de los expertos estuvo de acuerdo con que la presencia de hernia hiatal y la alteración de la válvula flap en la EGD, si bien son un hallazgo importante, no serían de utilidad para el diagnóstico de ERGE.

Tabla 8.

Pregunta 8: ¿Cuál es la utilidad diagnóstica de los hallazgos endoscópicos (según Los Ángeles) para el diagnóstico de ERGE? –HERNIA HIATAL–

Sensibilidad	0,75 (95% IC: 0,65 a 0,83)	Prevalencias	15%
Especificidad	0,49 (95% IC: 0,39 a 0,59)		

Desenlace	Nº de estudios (Nº de pacientes)	Diseño del estudio	Factores que pueden disminuir la certeza de la evidencia					Efecto por 1000 pacientes testeados	QoE de precisión del test
			Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de la publicación	Probabilidad pretest de 15%	
Verdaderos positivos (pacientes con ERGE DX)	1 estudio (82) 100 pacientes	Estudios de tipo cohorte y caso-control	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	112 (98 a 124)	⊕⊕○○ Baja
Falsos negativos (pacientes incorrectamente clasificados de no tener ERGE DX)								38 (26 a 52)	
Verdaderos negativos (pacientes sin ERGE DX)	1 estudio 100 pacientes	Estudios de tipo cohorte y caso-control	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	417 (332 a 501)	⊕⊕○○ Baja
Falsos positivos (pacientes clasificados incorrectamente como ERGE DX)								433 (349 a 518)	

Explicaciones

a. Los resultados de la prueba índice se interpretaron con conocimiento de los resultados del estándar de referencia; los resultados del estándar de referencia se interpretaron con conocimiento de los resultados de la prueba índice. P de referencia pH-metría.

b. Un solo estudio con bajo n de pacientes.

8b. ¿Se recomienda el hallazgo endoscópico de esofagitis erosiva (según la clasificación de Los Ángeles) para el diagnóstico de ERGE?

Calidad de la evidencia: MUY BAJA ⊕○○○

Fuerza de recomendación: FUERTE A FAVOR

La EGD tiene utilidad diagnóstica en la ERGE. La indicación principal para realizar una EGD en un paciente con síntomas de ERGE es la presencia de síntomas de alarma como disfagia, anemia, pérdida de peso, falta de respuesta al tratamiento y otras indicaciones como el tamizaje de esófago de Barrett en pacientes con factores de riesgo.^{17,72,74} Para poder realizar diagnóstico de ERGE a través de la EGD, es necesario encontrar rupturas de la mucosa, conocidas como erosiones.¹⁷ Las erosiones en la mucosa se clasifican según la clasificación de LA⁸⁵ grado A: rupturas o erosiones menores a 5 mm; grado B: rupturas mayores a 5 mm; grado C: rupturas que toman pliegues pero abarcan menos del 75% de la circunferencia de la mucosa, y grado D: rupturas que toman más del 75% de la circunferencia de la mucosa.⁸⁵

Por este motivo, nos preguntamos cuál es la utilidad de los hallazgos endoscópicos de EE según la clasificación de LA para el diagnóstico de ERGE.

Para formular la pregunta PICO, se consideró como población a los pacientes con síntomas de ERGE, como intervención el hallazgo de EE en la EGD, como comparación el TEA anormal y como desenlace el diagnóstico de ERGE.

No encontramos información extraíble para poder realizar un análisis cuantitativo de esta pregunta PICO. Por ello, este documento no incluye una tabla que sintetice estudios para extraer sensibilidad y especificidad.

Según el consenso de Lyon y de Porto, la esofagitis de alto grado (LA grados C o D), el esófago de Barrett de segmento largo (≥ 3 cm) o la estenosis péptica se consideran evidencia confirmatoria de ERGE.^{17,86,87} Sin embargo, la esofagitis erosiva se encuentra en solo el 30% de los pacientes con pirosis y sin tratamiento previo y en menos del 10% de los pacientes que reciben IBP.^{88,89} Además, la mayor parte de las esofagitis de grado bajo, particularmente LA grado A, son inespecíficas, y se encuentran en el 5% al 7,5% de los controles asintomáticos.⁹⁰⁻⁹²

Cuando está bien definida, la esofagitis LA grado B proporciona una evidencia adecuada para el inicio del tratamiento médico de la ERGE. No obstante, existe una variabilidad interobservador, lo que llevó a un panel de expertos en los consensos de Lyon y Porto a concluir que se requiere la evidencia adicional de una pH-metría antes de confirmar el diagnóstico.^{17,87,93}

A pesar de esto, en las guías recientemente publicadas del ACG, un grupo de expertos considera la esofagitis a partir del grado B prueba objetiva de ERGE.⁷²

Con esta información, puede concluirse que la EGD

es una prueba útil para diagnosticar la ERGE cuando se encuentran erosiones de la mucosa en un grado severo.

El panel de expertos estuvo de acuerdo en un 93% en que es posible realizar el diagnóstico de ERGE sobre la base del hallazgo de EE LA C o mayor.

En relación con el esófago de Barrett y la estenosis péptica, está bien documentada su asociación con la ERGE y avalada en los consensos de Lyon y Porto,^{17,87} por lo que no fue tratado particularmente en este consenso.

9. ¿Se recomienda la laringoscopia para el diagnóstico de reflujo laringofaríngeo?

Calidad de la evidencia: BAJA ⊕⊕○○

Fuerza de recomendación: FUERTE EN CONTRA

El RLF es un subtipo de la ERGE extraesofágica. Se trata de una condición desafiante, dado que no existe en la actualidad un patrón de oro para su diagnóstico o tratamiento, por lo que representa una fuerte carga en los costos del sistema de salud. El RLF ha sido implicado en varios síntomas, que incluyen disfonía, tos, carraspeo y globus faríngeo. También se cree que podría contribuir a la génesis de otras patologías como la rinitis, la sinusitis y la otitis media.⁹⁴

Se estima que del 20%-60% de la población norteamericana presenta síntomas compatibles con RLF y un 10% consultan al otorrinolaringólogo al menos una vez en su vida.^{95,96} El alto número de consultas y de prescripciones llevaron a que haya un fuerte impacto económico en relación con esta entidad. Entre 1990 y el 2001, se registró un aumento de 14 veces en las prescripciones de IBP.⁹⁷ Se estima que los costos relacionados con la evaluación y el tratamiento del RLF superan 5,6 veces a los de la ERGE típica y superan también los costos anuales por cáncer.⁶⁶

A pesar de la falta de un patrón de oro, es habitual que los médicos generalistas, los otorrinolaringólogos, los alergistas y los gastroenterólogos realicen el diagnóstico de RLF sobre la base de la presencia de síntomas y los hallazgos laringoscópicos.⁹⁸

Es importante considerar que existe una serie de condiciones que pueden presentarse con los mismos síntomas y hallazgos laringoscópicos que el RLF. El algoritmo diagnóstico comienza siempre con una adecuada anamnesis y un examen clínico, e incluye la laringoscopia con el objetivo de descartar otras condiciones diferentes al RLF, como el cáncer, los papilomas, la candidiasis o los granulomas, entre otras.⁹⁹ Los signos laringoscópicos que han sido asociados a RLF son múltiples y variables, destacándose entre ellos el edema y eritema de las cuerdas vocales, la obliteración ventricular y la pseudosulcus ovalis.¹⁰⁰

Belafsky y col. desarrollaron el reflux finding score (RFS), que evalúa la severidad de 8 hallazgos laringoscópicos (edema subglótico, obliteración ventricular, eritema/

hiperemia, edema de las cuerdas vocales, edema laríngeo difuso, hipertrofia de la comisura posterior, tejido de granulación y excesivo moco endolaríngeo). Este score tiene un rango de 0 (normal) a 26 (peor score posible), siendo sugestivo de RLF un valor mayor a 11.^{101, 102}

Sin embargo, la laringoscopia como método para diagnosticar el RLF ha sido criticada por su falta de especificidad, poca confiabilidad y elevada variabilidad interobservador.¹⁰³⁻¹⁰⁵ En un estudio, se encontró que el 86% de los voluntarios sanos tenían hallazgos en la hipofaringe que se habían asociado con ERGE cuando los videos de la laringoscopia fueron evaluados de forma cegada por otorrinolaringólogos expertos en RLF.¹⁰⁶ En otro estudio, se observó que hasta el 93% de los sujetos asintomáticos presentaron hallazgos laringoscópicos de irritación laríngea posterior.¹⁰⁷ Por otro lado, el diagnóstico de RLF basado en hallazgos laringoscópicos hace que se indiquen tratamientos innecesarios. En un estudio, se mostró que un grupo de pacientes con diagnóstico de RLF sobre la base de los síntomas y la laringoscopia no mejoró luego de la realización de una funduplicatura de Nissen.¹⁰⁸ Además, en un metaanálisis de 8 estudios aleatorizados y controlados, no se observó una reducción de los síntomas luego de 8 a 16 semanas de tratamiento con IBP en pacientes con RLF.¹⁰⁹

La pregunta PICO fue confeccionada tomando como población a los pacientes con síntomas de RLF, como intervención la laringoscopia, como comparador el monitoreo ambulatorio de reflujo con medición de TEA y como resultado el diagnóstico de ERGE.

Para el análisis cuantitativo (Tabla 9), se logró extraer información de los trabajos de Herbella y Woo.^{110, 111} Se determinó que la laringoscopia tiene una sensibilidad del 86% (95% IC: 71 a 85) y una especificidad del 9% (95% IC: 3 a 22) para el diagnóstico de ERGE. Cabe destacar que se trata de dos estudios con un número pequeño de pacientes incluidos y con un alto riesgo de sesgo.

Herbella y col. estudiaron a 79 pacientes con diagnóstico de RLF sobre la base de los síntomas. Treinta y seis (46%) pacientes presentaron diagnóstico de ERGE sobre la base de un score de De Meester mayor a 14,7%, y de reflujo faríngeo sobre la base de un TEA mayor al 1% medido por pH-metría con doble sensor esofágico y faríngeo. Veinticinco de estos pacientes (69%) presentaron un TEA anormal proximal y distal. La laringoscopia como test diagnóstico de ERGE tuvo una sensibilidad del 86% (IC 70-95%), una especificidad del 9% (IC 3-22%), una precisión del 44% (IC 33-55%), un VPP del 44% (IC 32-57%) y un VPN del 44% (IC 13-78%).⁽¹¹⁰⁾ Hay que considerar que en este trabajo se consignó el score de De Meester para realizar el diagnóstico de ERGE, lo cual ya no se considera adecuado.

Woo y col. evaluaron a 31 pacientes con globus. Diecisiete de estos pacientes tuvieron hallazgos laringoscópicos anormales: eritema faríngeo (12), paquidermia interaritenoides (11), edema laríngeo (11), eritema aritenoides (9) y moco espeso (3). En la pH-metría con doble sensor se encontró que 21 pacientes (68%) tuvieron diagnóstico de ERGE. No se observó una asociación significativa entre los hallazgos laringoscópicos y la pH-metría anormal.¹¹¹

Para concluir, a pesar de la variabilidad metodológica de los estudios publicados y el uso de diferentes métodos diagnósticos y criterios para definir la ERGE, la laringoscopia no parece ser un método adecuado para definir el diagnóstico de RLF.

El panel de expertos estuvo de acuerdo en un 100% en recomendar en contra de los hallazgos laringoscópicos para el diagnóstico de ERGE. A pesar de que en pacientes con síntomas extraesofágicos es un estudio importante con el objetivo de descartar otras condiciones, no sería un método adecuado para realizar el diagnóstico de ERGE.

10. ¿Se recomienda la cromoendoscopia electrónica con magnificación (para detectar esofagitis con cambios mínimos) para el diagnóstico de ERGE?

Calidad de la evidencia: BAJA ⊕⊕○○

Fuerza de recomendación: FUERTE EN CONTRA

Sobre la base de los hallazgos de la EGD, los pacientes con ERGE pueden clasificarse en tres grupos: enfermedad por reflujo no erosiva (ERNE), EE y esófago de Barrett.^{4, 112} La ERNE se ha definido como la presencia de síntomas de ERGE, EGD negativa y TEA anormal.⁴ Debido a que la ERNE representa hasta el 70% de los casos de la ERGE, la EGD estándar es una prueba poco sensible para el diagnóstico de ERGE.^{92, 113}

Por tal motivo, se han desarrollado nuevas técnicas de endoscopia cuyo objetivo es la detección de lesiones superficiales o muy pequeñas que no pueden ser identificadas por la endoscopia convencional. Estas modalidades endoscópicas incluyen la endoscopia con luz blanca de alta definición, la cromoendoscopia, la endoscopia de magnificación y la cromoendoscopia electrónica (imagen de banda estrecha o NBI, por sus siglas en inglés, y el I-scan).¹¹³ Las lesiones detectadas con estas técnicas se han denominado "esofagitis con cambios mínimos".¹¹³ Es importante conocer la evidencia científica que defina cuál es la utilidad de la cromoendoscopia electrónica en el diagnóstico de ERGE.

Para elaborar la pregunta PICO, se tomó como población a los pacientes con síntomas de ERGE sin evidencia de lesiones en la endoscopia de luz convencional, como grupo control a los sujetos sin síntomas de ERGE y endoscopia negativa y como desenlace el diagnóstico de ERGE. En contraste con otras preguntas PICO en este consenso, para esta pregunta no se utiliza como compara-

Tabla 9.

Pregunta 9: ¿Cuál es la utilidad diagnóstica de la laringoscopia para el diagnóstico de ERGE extraesofágico?

Sensibilidad	0,86 (95% IC: 0,71 a 0,85)	Prevalencias	15%
Especificidad	0,09 (95% IC: 0,03 a 0,22)		

Desenlace	Nº de estudios (Nº de pacientes)	Diseño del estudio	Factores que pueden disminuir la certeza de la evidencia					Efecto por 1000 pacientes testeados Probabilidad pretest de 15%	QoE de precisión del test
			Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de la publicación		
Verdaderos positivos (pacientes con ERGE)	2 estudios (110, 111) 53 pacientes	Estudios de tipo cohorte y caso-control	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	129 (107 a 128)	⊕ ⊕ ○ ○ Baja
Falsos negativos (pacientes incorrectamente clasificados de no tener ERGE)								21 (22 a 43)	
Verdaderos negativos (pacientes sin ERGE)	2 estudios 57 pacientes	Estudios de tipo cohorte y caso-control	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	77 (26 a 187)	⊕ ⊕ ○ ○ Baja
Falsos positivos (pacientes clasificados incorrectamente como ERGE)								773 (663 a 824)	

Explicaciones

- a. Los resultados de la prueba índice se interpretaron con conocimiento de los resultados del estándar de referencia; los resultados del estándar de referencia se interpretaron con conocimiento de los resultados de la prueba índice. Diferencias basales entre dos estudios.
- b. Bajo solapamiento de intervalos de confianza.

dor el monitoreo ambulatorio de reflujo con medición de TEA, debido a la carencia de estudios al respecto.

La cromoesofagogoscopia electrónica fue evaluada en dos estudios (Tabla 10). En el análisis cuantitativo, considerando una prevalencia de ERGE del 15%, se calculó un rango de sensibilidad entre los estudios que oscila entre el 48% y el 75% y una especificidad de entre 83% y

100% para la cromoesofagogoscopia como prueba diagnóstica.

Sharma y col., en un estudio en 50 pacientes (20 con síntomas de reflujo y 30 controles) sin evidencia de esofagitis en la endoscopia de luz blanca de alta resolución, observaron que el uso de NBI identificó varias lesiones endoscópicas que fueron significativamente más frecuentes en los pacientes con ERNE, en comparación con los

Tabla 10.

Pregunta 10: ¿Cuál es la utilidad diagnóstica de la cromoendoscopia electrónica con magnificación (esofagitis con cambios mínimos) para el diagnóstico de ERGE?

Sensibilidad	0,48 a 0,75	Prevalencias	15%
Especificidad	0,83 a 1,00		

Desenlace	Nº de estudios (Nº de pacientes)	Diseño del estudio	Factores que pueden disminuir la certeza de la evidencia					Efecto por 1000 pacientes testeados	QoE de precisión del test
			Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de la publicación	Probabilidad pretest de 15%	
Verdaderos positivos (pacientes con ERGE)	2 estudios (114, 115)	Estudios de tipo cohorte y caso-control	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	99 a 124	⊕⊕○○ Baja
Falsos negativos (pacientes incorrectamente clasificados de no tener ERGE)								26 a 51	
Verdaderos negativos (pacientes sin ERGE)	2 estudios	Estudios de tipo cohorte y caso-control	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	739 a 850	⊕⊕○○ Baja
Falsos positivos (pacientes clasificados incorrectamente como ERGE)								0 a 111	

Explicaciones

a. Los resultados de la prueba índice se interpretaron con conocimiento de los resultados del estándar de referencia; los resultados del estándar de referencia se interpretaron con conocimiento de los resultados de la prueba índice. Diferencias basales entre dos estudios.

b. Bajo solapamiento de intervalos de confianza.

controles. Las lesiones mínimas incluyeron anomalías en las asas capilares intrapapilares (número, dilatación o tortuosidad), presencia de microerosiones, vascularidad y un patrón cresta-vellosa (*ridge-villous*) de la unión escamocolumnar. La concordancia intraobservador para estos cambios con NBI fue de baja a moderada (k 0,39-0,52) y la concordancia interobservador fue de moderada a buena (k 0,48-0,88). La sensibilidad y la especificidad estimadas para el hallazgo de dilatación de asas capilares

intrapapilares fue del 80% y 83,3%, respectivamente.¹¹⁴

Rey col. evaluaron la utilidad de la cromoendoscopia electrónica usando I-Scan y la compararon con la cromoendoscopia con lugol en 65 pacientes con ERNE y 27 controles. La biopsia esofágica se utilizó como estándar de oro. Los resultados mostraron que la cromoendoscopia electrónica con I-Scan tiene una sensibilidad del 100% y una especificidad del 82%, en contraste con la cromoendoscopia con lugol que tuvo una sensibilidad del 92% y

una especificidad del 50% (Tabla 10).¹¹⁵ Es importante notar que la biopsia esofágica (el estándar de oro usado en este estudio) tiene serias limitantes para diagnosticar la ERGE (véase la pregunta 12 más adelante).

Para que estas tecnologías sean consideradas una herramienta diagnóstica en los pacientes con ERNE, deben cumplir con ciertos criterios, que incluyen: 1) los hallazgos endoscópicos identificados con estas técnicas deben ser reproducibles, con una elevada concordancia intra e interobservador; 2) deben distinguir a los pacientes con ERNE de los sujetos sanos; 3) los pacientes con una prueba positiva deben responder a una terapia específica antirreflujo, en comparación con aquellos con una prueba negativa; 4) las lesiones deben cicatrizar con la terapia antirreflujo y 5) deben estar ampliamente disponibles y tener un costo razonable. De acuerdo con estos criterios, se concluye que, aunque la cromoendoscopia electrónica y otras técnicas endoscópicas parecen ser prometedoras para el diagnóstico de ERGE, la evidencia aún es insuficiente para considerarlas útiles, ya que los estudios son limitados, en poblaciones pequeñas y todavía no existen estudios que demuestren que los pacientes con hallazgos catalogados como esofagitis con cambios mínimos respondan a la terapia antisecretora con cicatrización de las lesiones.

El grupo de expertos opinó, con un consenso del 80%, que, sobre la base de la evidencia actual, no es posible recomendar estas técnicas para el diagnóstico de ERGE. Quizás, en el futuro, en la medida en que exista mayor evidencia y mejoras en la tecnología, podría llegar a ser una técnica de utilidad.

11. ¿Se recomienda la biopsia endoscópica de esófago en pacientes con enfermedad no erosiva para el diagnóstico de ERGE?

Calidad de la evidencia: BAJA ⊕⊕○○

Fuerza de recomendación: FUERTE EN CONTRA

Si bien la evaluación de la ERGE mediante una pH-metría de 24 horas se considera el patrón de oro, el uso de sonda se asocia a malestar en la mayoría de los pacientes.¹¹⁶⁻¹¹⁸ Por otro lado, la evaluación endoscópica macroscópica es subóptima. En ese contexto, sería ideal que, en la misma endoscopia índice, se pudiera evaluar certeramente la posibilidad de reflujo gastroesofágico patológico.

La evaluación de la llamada esofagitis microscópica comenzó durante la década de 1970, coincidentemente con la posibilidad de tomar muestras de biopsia a través de la EGD.¹¹⁹ Componentes del material refluído, especialmente el ácido, son capaces de inducir cambios, que incluyen hiperplasia de la capa celular basal, elongación de las papilas, dilatación de los espacios intercelulares (espongiosis), necrosis/erosiones y la presencia de infiltrado celular inflamatorio con eosinófilos, linfocitos, mastocitos y polimorfonucleares.

Para elaborar la pregunta PICO, se tomó como población a los pacientes con síntomas de ERGE sin evidencia de lesiones en la endoscopia de luz convencional, como intervención los hallazgos histológicos (scoring histológico (SH)), como comparador el TEA patológico y como desenlace el diagnóstico de ERGE.

El análisis cuantitativo hecho sobre la base de la revisión de estudios que han evaluado hallazgos histológicos como diagnóstico de ERGE ha mostrado un rendimiento solo moderado, con una sensibilidad y una especificidad de entre el 60% y el 85% (Tabla 11).¹²⁰⁻¹²² El principal impedimento para su utilización en la práctica clínica es su baja especificidad, pues se ha descrito que entre el 15% y el 37% de los individuos sanos asintomáticos tienen scores histológicos por sobre los valores de corte.^{120, 121} A esto debe agregarse que, si bien la evidencia es contradictoria, se ha mostrado en estudios que scores histológicos combinados no son capaces de diferenciar entre ERNE y pirosis funcional.^{123, 124}

A pesar de los intentos formales para la estandarización de la evaluación histológica,^{125, 126} los estudios aún difieren en las variables incluidas (variables altamente sensibles, pero poco específicas, como la hiperplasia basal, y otras más específicas, pero poco sensibles, como los infiltrados celulares) y la forma de evaluarlos (cuantitativa o semicuantitativa), determinando valores de corte muy diferentes (Tabla 11 SH). Tampoco se ha estandarizado el sitio de obtención de las muestras: la sensibilidad de los hallazgos aumenta más cerca de la línea Z¹²⁷ y en la zona correspondiente a la curvatura menor.¹²⁸ En la tabla de los pacientes con SH, se incluyeron 5 estudios; para una prevalencia de ERGE del 15%, el rango de sensibilidad y de especificidad fue de 67% a 85% y de 63% y 91%, respectivamente.

Dentro de las variables histológicas más estudiadas está el aumento del espacio intercelular (espongiosis), que ha mostrado una certeza subóptima para diferenciar la ERGE de individuos sanos y de pirosis funcional (Tabla 11 DIS).^{33,120} En el análisis cuantitativo de los pacientes con espacios intercelulares dilatados (DIS), se incluyeron dos estudios. Para una prevalencia del 15% de ERGE, los rangos de sensibilidad y especificidad observados fue el siguiente: 61% y 87% para la sensibilidad y 56% y 70% para la especificidad.

Esta capacidad está dada casi solo a expensas de los individuos con EE, pues no es clara su capacidad de diferenciar la ERNE de la pirosis funcional.^{33,123,129,130} Esto se debe de manera importante a que la espongiosis parece ser una forma estereotipada de respuesta del epitelio esofágico ante diversas noxas/patologías, como la esofagitis linfocítica,¹³¹ la esofagitis eosinofílica,¹³² el cáncer de esófago,¹³³ la candidiasis esofágica¹³⁴ e incluso patologías

extraluminales como la obesidad¹³⁵ o la ansiedad.¹³⁶ Se ha descrito un aumento transitorio de los espacios intercelulares minutos tras la acidificación del esófago,¹³⁷ lo que podría explicar que entre el 25 y el 30% de los individuos sanos presenten espongiosis.^{120,122,127}

Dada esta certeza subóptima, debida básicamente a problemas de especificidad, no es recomendable el reemplazo de los actuales patrones de oro por el diagnóstico histológico. Considerando el requerimiento de un pro-

cedimiento aparte y la presencia de un patólogo experto, tampoco parece recomendable el uso complementario de la biopsia para el diagnóstico positivo de ERGE, más allá de su utilidad en el diagnóstico diferencial de esofagitis eosinofílica. Esto está en línea con lo referido en otras guías de manejo publicadas hasta hoy.^{17,74,138}

El panel de expertos estuvo un 100% de acuerdo en que, en la actualidad, no es una técnica adecuada para realizar el diagnóstico de ERGE.

Tabla 11 SH.

Pregunta 11 SH: ¿Cuál es la utilidad diagnóstica de la biopsia endoscópica de esófago en pacientes con enfermedad no erosiva (scoring histológico) para el diagnóstico de ERGE?

Sensibilidad	0,67 a 0,85	Prevalencias	15%
Especificidad	0,63 a 0,91		

Desenlace	Nº de estudios (Nº de pacientes)	Diseño del estudio	Factores que pueden disminuir la certeza de la evidencia					Efecto por 1000 pacientes testeados	QoE de precisión del test
			Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de la publicación	Probabilidad pretest de 15%	
Verdaderos positivos (pacientes con ERGE)	5 estudios (120–122, 266, 267) 170 pacientes	Estudios de tipo cohorte y caso-control	serio ^a	no es serio	serio ^b	ninguno	ninguno	101 a 128	⊕ ⊕ ○ ○ Baja
Falsos negativos (pacientes incorrectamente clasificados de no tener ERGE)								22 a 49	
Verdaderos negativos (pacientes sin ERGE)	5 estudios 111 pacientes	Estudios de tipo cohorte y caso-control	serio ^a	no es serio	serio ^b	ninguno	ninguno	536 a 774	⊕ ⊕ ○ ○ Baja
Falsos positivos (pacientes clasificados incorrectamente como ERGE)								76 a 314	

Explicaciones

a. Los resultados de la prueba índice se interpretaron con conocimiento de los resultados del estándar de referencia; los resultados del estándar de referencia se interpretaron con conocimiento de los resultados de la prueba índice. P de referencia pH-metría.

b. Un estudio con diferente sensibilidad probablemente debido a diferencias basales entre poblacionales.

Tabla 11 DIS.

Pregunta 11 DIS: ¿Cuál es la utilidad diagnóstica de la biopsia endoscópica de esófago en pacientes con enfermedad no erosiva para el diagnóstico de ERGE?

Sensibilidad	0,61 a 0,87	Prevalencias	15%
Especificidad	0,56 a 0,70		

Desenlace	Nº de estudios (Nº de pacientes)	Diseño del estudio	Factores que pueden disminuir la certeza de la evidencia					Efecto por 1000 pacientes testeados	QoE de precisión del test
			Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de la publicación	Probabilidad pretest de 15%	
Verdaderos positivos (pacientes con ERGE)	2 estudios (33, 120) 491 pacientes	Estudios de tipo cohorte y caso-control	serio ^a	no es serio	serio ^b	ninguno	ninguno	92 a 131	⊕⊕○○ Baja
Falsos negativos (pacientes incorrectamente clasificados de no tener ERGE)								19 a 58	
Verdaderos negativos (pacientes sin ERGE)	2 estudios 238 pacientes	Estudios de tipo cohorte y caso-control	serio ^a	no es serio	serio ^b	ninguno	ninguno	476 a 595	⊕⊕○○ Baja
Falsos positivos (pacientes clasificados incorrectamente como ERGE)								255 a 374	

Explicaciones

a. Los resultados de la prueba índice se interpretaron con conocimiento de los resultados del estándar de referencia; los resultados del estándar de referencia se interpretaron con conocimiento de los resultados de la prueba índice. P de referencia pH-metría.

b. Un estudio con diferente sensibilidad probablemente debido a diferencias basales entre poblacionales.

12. En el diagnóstico de ERGE, ¿se recomienda la pH-metría inalámbrica de al menos 48 horas versus la pH-metría convencional de 24 horas?

Calidad de la evidencia: BAJA ⊕⊕○○

Fuerza de recomendación: DEBIL A FAVOR

La medición ambulatoria del pH esofágico es considerada la prueba más útil para la detección y cuantificación

del reflujo gastroesofágico. Además, permite establecer la asociación entre los síntomas y los episodios de reflujo.⁷² La pH-metría con catéter (pH-C) o la pH-CI son las dos técnicas más utilizadas para medir el TEA en pacientes con sospecha de ERGE. La pH-C consiste en la medición del pH esofágico mediante un catéter que se coloca por vía nasal en el esófago. El catéter puede tener uno o

varios sensores de pH. El sensor distal se coloca a 5 cm del esfínter esofágico inferior, el cual debe ser identificado mediante manometría esofágica. El catéter se conecta a un aparato de registro portátil y la medición del pH esofágico puede hacerse hasta por 24 horas. La pH-CI consiste en la fijación a la pared esofágica de una cápsula inalámbrica con un sensor de pH, a 6 cm de la unión esofagogástrica, identificada mediante una EGD. Las mediciones del pH se transmiten por telemetría a un aparato de registro portátil. Esta tecnología permite el monitoreo del pH hasta por 96 horas.¹³⁹ Es importante conocer la evidencia científica acerca de las ventajas y desventajas de ambas técnicas para el diagnóstico de ERGE.

Para la elaboración de la pregunta PICO, se consideró a la población de pacientes con síntomas de ERGE, se compararon ambas técnicas de pH y los desenlaces fueron la tolerancia, la exactitud diagnóstica y las dificultades técnicas.

La tolerancia, la seguridad, las dificultades técnicas y la utilidad diagnóstica de ambas pruebas han sido evaluadas en una revisión sistemática de Kessels y col.¹⁴⁰ En el análisis cuantitativo, se incluyeron 10 estudios en los que se comparó la seguridad de la pH-C versus la pH-CI.¹¹⁻²⁰ (Tabla 12a) El dolor torácico y la sensación de cuerpo extraño ocurrieron más frecuentemente con la pH-CI que con la pH-C. En contraste, el dolor nasal y de garganta, la disfagia y la dificultad para comer o beber fueron más frecuentes con el monitoreo con pH-C que con pH-CI. El malestar general y la interferencia con las actividades diarias fueron más comunes con la pH-C y el grado de satisfacción con el procedimiento fue mayor con la pH-CI. Otros efectos adversos encontrados con ambos procedimientos fueron tos, cefalea, trastornos del sueño, dolor abdominal, náuseas y vómitos. Por otro lado, las dificultades técnicas entre ambos procedimientos fueron evaluadas en 9 estudios, 1 de los cuales se realizó en niños.^{116,118,141-145-149} No se encontraron diferencias entre pH-C y pH-CI en el estudio en la población pediátrica. En adultos, el porcentaje de dificultades técnicas fue más alto con la pH-CI que con la pH-C. El riesgo de tener problemas técnicos fue 3 veces mayor con la pH-CI que con la pH-C. El desprendimiento prematuro de la cápsula, las fallas para fijar la cápsula y la intolerancia en su inserción fueron los problemas más comunes con la pH-CI. La incomodidad del catéter y el subsecuente retiro del sistema fueron los más comunes con la pH-C.

La utilidad diagnóstica fue evaluada en 8 estudios.^{142,148-154} Los criterios para considerar una prueba positiva o negativa fueron variables entre los estudios e incluyeron el porcentaje total de pH >4 en la mayoría o el análisis del peor día en otros. En general, la utilidad diagnóstica de

la pH-CI fue mayor que la de la pH-C. El estudio de mayor calidad reportó que la pH-CI tuvo la mejor sensibilidad y especificidad (86,4% y 77,8%, respectivamente) cuando se consideró una prueba positiva para ERGE definida por un pH <4 de más del 4,4% del tiempo total de monitoreo (Tabla 12b).¹⁴² En el análisis cuantitativo se ingresaron tres estudios, se calculó un rango de sensibilidad del 74% al 88% y de especificidad del 80% al 93%.

En varios estudios, se ha evaluado la utilidad de prolongar el estudio con pH-CI hasta por 96 horas. Prakash y col. mostraron que prolongar el estudio de 1 a 2 días registra dos veces más el número de síntomas disponibles para establecer la asociación con episodios de reflujo. Las 24 horas adicionales incrementan la detección de exposición esofágica al ácido en un 12,4% de los sujetos estudiados.¹⁵⁵ Scarpulla y col. demostraron que la extensión del estudio a 96 horas aumenta la sensibilidad del 63% en 24 horas al 83% a las 48 horas y al 91% a las 72 horas.¹⁵⁶ Patel y col. mostraron que la medición del pH por 4 días aumentó la exactitud diagnóstica en un 20% usando el IS.¹⁵⁷

Además, la medición del pH por 96 horas permite la evaluación de los pacientes sin y con tratamiento con IBP. Garrean y col. estudiaron el efecto del tratamiento con IBP en el pH esofágico, evaluando a los pacientes los dos primeros días de monitoreo sin tratamiento y los días 3 y 4 con tratamiento con IBP. Los autores demostraron que el IS, el índice de sensibilidad sintomática y la SAP se redujeron significativamente en los días 3 y 4 después del inicio del tratamiento.¹⁵⁸

En resumen, se concluye que la medición del reflujo gastroesofágico con la pH-CI es mejor tolerada por el paciente que la pH-C. La pH-CI tiene mayor sensibilidad y especificidad diagnóstica que la pH-C. La medición prolongada del pH con la cápsula inalámbrica hasta por 96 horas permite una detección mayor de síntomas y de exposición esofágica al ácido que el estudio de 24 horas con pH-C. Además, es posible realizar una medición del reflujo sin y con tratamiento antisecretor de ácido, lo que permitiría categorizar a los pacientes en aquellos que responden a IBP y los refractarios.

El panel de expertos consideró, con un acuerdo del 67%, que hay mayor probabilidad de detección de eventos con el registro de pH-CI, se supera la variabilidad diaria en el registro del pH y, además, genera menor incomodidad que el pH-C y el paciente puede mantener una vida más normal. Sin embargo, no sabemos si la pH-CI predice una mejor respuesta al tratamiento, ya que el aumento en la tasa de falsos positivos relacionado con pH-CI no ha sido clarificado. Por otro lado, los costos son elevados y en varios países de Latinoamérica la disponibilidad todavía es baja.

Tabla 12a

Pregunta 12: En el diagnóstico de ERGE, ¿cuál es la ventaja de la pH-metría inalámbrica > 48 horas vs. pH-metría convencional de 24 horas?

Pacientes: ERGE.

Intervención: pH-metría inalámbrica.

Control: pH-metría convencional.

Outcomes: Episodio de reflujo, tiempo de reflujo más prolongado, pH < 4, dolor nasal, l dolor de garganta, secreción nasal, dolor de cabeza, posibilidad de asistir al trabajo, molestias durante la prueba.

N.º de estudios	Evaluación de certeza						N.º de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
	Diseño de estudio	Diseño de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Cápsula inalámbrica	pH-metría convencional	Relativo (95% IC)	Absoluto (95% IC)		
Episodios de reflujo (n)												
1 (154)	Ensayo clínico	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguna	45	46	-	MD - 1 (-12,09 a 14,09)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO
Tiempo de reflujo más prolongado (min)												
1 (154)	Ensayo clínico	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguna	45	46	-	MD - 1,1 (-6,69 a 4,49)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO
PH <4 tiempo total (min)												
1 (154)	Ensayo clínico	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguna	45	46	-	MD -5,4 (-22,8 a 12)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO
Dolor nasal												
3 (116, 141, 142)	Ensayo clínico	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguna	18/68 (26, 5%)	55/68 (80,9%)	RR 0,33 (0,22 a 0,50)	-542 por 1.000 (-631 a -404)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO
Dolor de pecho												
5 (116, 141, 143, 144, 146)	Ensayo clínico	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguna	116/247 (47,0%)	118/396 (29,8%)	RR 1,57 (1,28 a 1,94)	170 por 1.000 (de 83 a 280)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO
Dolor de garganta												
5 (116, 141, 145, 146, 150)	Ensayo clínico	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguna	38/170 (22,4%)	144/192 (75,0%)	RR 0,28 (0,21 a 0,38)	-540 por 1.000 (-593 a 465)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO
Mayor molestia con la prueba												
1 (268)	Ensayo clínico	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguna	75/100 (75,0%)	97/100 (97,0%)	RR 0,9 (0,03 a 0,32)	-226 por 1.000 (-478 a 58)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO
Mayor satisfacción con la prueba escala 1-5												
2 (118, 146)	Ensayo clínico	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguna	126	152		MD 0,94 (0,9 a 0,98)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO

Evaluación de certeza							N.º de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
N.º de estudios	Diseño de estudio	Diseño de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Cápsula inalámbrica	pH-metría convencional	Relativo (95% IC)	Absoluto (95% IC)		
Molestias experimentadas durante la prueba												
3 (116 143, 150)	Ensayo clínico	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguna	25/133 (18,8%)	66/109 (60,6%)	RR 0,30 (0,20 a 0,44)	-424 por 1.000 (-489 a 339)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO

IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgo; MD: diferencia media.
 Explicaciones: a. Un solo estudio con bajo n de pacientes o eventos en cada rama.

Tabla 12b.

Pregunta 12: En el diagnóstico de ERGE, ¿cuál es la ventaja de la pH-metría inalámbrica > 48 horas vs. pH-metría convencional de 24 horas?

Sensibilidad	0,74 a 0,88	Prevalencias	15%
Especificidad	0,80 a 0,93		

Desenlace	Nº de estudios (Nº de pacientes)	Diseño del estudio	Factores que pueden disminuir la certeza de la evidencia					Efecto por 1000 pacientes testeados	QoE de precisión del test
			Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Incon-sistencia	Imprecisión	Sesgo de la publicación	Probabilidad pretest de 15%	
Verdaderos positivos (pacientes con ERGE)	3 estudios (142, 148, 149)	serio ^a	no es serio	serio ^b	ninguno	ninguno	ninguno	111 a 132	⊕⊕○○ Baja
Falsos negativos (pacientes incorrectamente clasificados de no tener ERGE)								18 a 39	
Verdaderos negativos (pacientes sin ERGE)	3 estudios	serio ^a	no es serio	serio ^b	ninguno	ninguno	ninguno	680 a 791	⊕⊕○○ Baja
Falsos positivos (pacientes clasificados incorrectamente como ERGE)								59 a 170	

Explicaciones

- a. Los resultados de la prueba índice se interpretaron con conocimiento de los resultados del estándar de referencia; los resultados del estándar de referencia se interpretaron con conocimiento de los resultados de la prueba índice. P de referencia pH-metría.
- b. Un estudio con diferente sensibilidad probablemente debido a diferencias basales entre poblacionales.

13. ¿Se recomienda utilizar el número de episodios de reflujo medido por impedanciometría/pH para el diagnóstico de ERGE?

Calidad de la evidencia: BAJA ⊕⊕○○

Fuerza de recomendación: DÉBIL A FAVOR

La MII-pH de 24 horas, además de medir el TEA a través del electrodo de pH, mide la impedancia (inversa de la conductividad) a través de una serie de electrodos que se encuentran a lo largo del catéter. Mediante esta propiedad, pueden detectarse todos los episodios de reflujo (líquido, gas o mixto) y pueden categorizarse en ácidos (con pH <4) y no ácidos (con pH > 4, subcategorizados como débilmente ácidos o débilmente alcalinos).

En pacientes con síntomas refractarios a IBP y sin EE severa (LA C o D) ni esófago de Barrett, está consensuado realizar el monitoreo ambulatorio de reflujo (pH-C, MII-pH o pH-CI) sin tratamiento con IBP (OFF IBP) para documentar la presencia o ausencia de reflujo patológico.¹⁷ En pacientes con ERGE comprobada y síntomas persistentes, debe realizarse MII-pH con IBP (ON IBP), para entender si los síntomas persistentes están relacionados con el reflujo.^{17,87} Cuando se realiza la prueba ON IBP, se requiere el uso de MII-pH para detectar la presencia de reflujo débilmente ácido o no ácido, que podría contribuir a la asociación síntoma-reflujo y no será detectado por monitoreo de pH solo.¹⁶

La medición del número de episodios de reflujo (ácidos, débilmente ácidos o débilmente alcalinos) es sobreestimada por el análisis automático, por lo que requiere una revisión manual.¹⁵⁹ El Consenso de Lyon propuso que más de 80 episodios de reflujo en 24 horas es definitivamente anormal, menos de 40 es fisiológico y valores intermedios son inconclusos.¹⁷

Para la confección de la pregunta PICO, se tomó como población a los pacientes con síntomas de ERGE, como intervención el número de episodios de reflujo, como comparador el TEA y como desenlace el diagnóstico de ERGE.

En base a la evidencia disponible, no fue posible realizar un análisis cuantitativo adecuado que responda directamente la pregunta PICO (Tabla 13). Sobre la base de una prevalencia de ERGE del 15%, se calculó una sensibilidad del 75% (IC 95% 65-82).

En el estudio incluido en esta tabla, Masiak y col. compararon los datos de la MII-pH de 213 pacientes con síntomas de ERGE (117 ERNE) con los de 21 controles sanos. Se determinó que la sensibilidad de la MII-pH para la detección de reflujo ácido resultó ser del 75% (IC 95% 65-82). Hay que considerar que se trata de un estudio con una importante imprecisión y un alto riesgo de sesgo.¹⁶⁰

A pesar de que los estudios piloto iniciales resultaban muy prometedores en relación con la utilidad del número de episodios de reflujo medido por MII-pH,³⁵ posteriormente surgieron algunos estudios observacionales en pacientes no seleccionados con síntomas de ERGE, en los que el número de episodios de reflujo no resultó ser un predictor independiente de respuesta al tratamiento. Patel y col. observaron que, en 128 pacientes con un seguimiento de cinco años, el número de episodios de reflujo no resultó ser un parámetro predictor de respuesta clínica al tratamiento médico.¹⁵ Zerbib y col., en el año 2012, evaluaron la respuesta al tratamiento con IBP en 100 pacientes con pirosis o regurgitación. El número de episodios de reflujo no resultó ser un predictor de respuesta al tratamiento en el análisis uni y multivariado.¹⁶¹

Posteriormente, se publicaron dos ensayos clínicos aleatorizados y controlados, en los que se observó que, en pacientes altamente seleccionados, con regurgitación como síntoma dominante, el número de episodios de reflujo resultó ser un predictor de respuesta a la colocación de un esfínter magnético. Bell y col. mostraron una mejoría de los episodios de regurgitación después de la colocación de un esfínter magnético, en pacientes con un número aumentado de episodios de reflujo en la MII-pH de 24 horas.¹⁶² Por otro lado, Rogers y col. determinaron que, en 152 pacientes con regurgitación como síntoma dominante, refractaria al tratamiento con IBP, que fueron aleatorizados a recibir tratamiento médico o a colocación de un esfínter magnético, el número de episodios de reflujo de más de 80 en el estudio ON IBP resultó ser un predictor de respuesta al tratamiento.¹⁶³

A pesar de esto, en las últimas guías publicadas por la AGA, se establece la realización de un monitoreo ambulatorio de reflujo prolongado a través de una pH-CI en pacientes con síntomas de ERGE refractarios y con una EGD normal. De esta forma, no se toma en consideración como un elemento de importancia el número de episodios de reflujo para el diagnóstico de ERGE.⁶

Para concluir, la baja calidad de los estudios publicados limita el adecuado análisis cuantitativo de la pregunta PICO. Sin embargo, el número de episodios de reflujo es una métrica que podría proveer información muy útil para entender los mecanismos de los síntomas y pronóstica en relación con la respuesta al tratamiento médico o quirúrgico, principalmente en pacientes con regurgitación como síntoma dominante.

El panel de expertos considera, con un acuerdo del 93%, que la medición del número de episodios de reflujo resultaría de utilidad como información complementaria, en el caso de que se realice una MII-pH

OFF IBP como primer estudio. En pacientes con síntomas refractarios a IBP, fundamentalmente regurgitación, la medición del número de episodios de reflujo en la MII-pH ON IBP podría proveer información

pronóstica en relación con la respuesta al tratamiento. Por lo antedicho, el panel de expertos recomendó de manera débil a favor de la medición del número de episodios de reflujo.

Tabla 13.

Pregunta 13: ¿Cuál es la utilidad diagnóstica del número de episodios de reflujo medido por impedanciometría para el diagnóstico de ERGE?

Sensibilidad	0,75 (95% IC: 0,65 a 0,82)	Prevalencias	15%
Especificidad	-- (95% IC: -- a --)		

Desenlace	Nº de estudios (Nº de pacientes)	Diseño del estudio	Factores que pueden disminuir la certeza de la evidencia					Efecto por 1000 pacientes testeados	QoE de precisión del test
			Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de la publicación	Probabilidad pretest de 15%	
Verdaderos positivos (pacientes con ERGE)	1 estudio (160) 117 pacientes	Estudios de tipo cohorte y caso-control	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	112 (98 a 123)	
Falsos negativos (pacientes incorrectamente clasificados de no tener ERGE)								38 (27 a 52)	
Verdaderos negativos (pacientes sin ERGE)							0 (0 a 0)		
Falsos positivos (pacientes clasificados incorrectamente como ERGE)							0 (0 a 0)		

Explicaciones

a. Los resultados de la prueba índice se interpretaron con conocimiento de los resultados del estándar de referencia; los resultados del estándar de referencia se interpretaron con conocimiento de los resultados de la prueba índice. Diferencias basales entre dos estudios.

b. Bajo solapamiento de intervalos de confianza.

14. ¿Se recomienda el uso de los nuevos parámetros de impedanciometría (PSPWI e impedancia basal nocturna media) para el diagnóstico de ERGE?

Para facilitar la comprensión de esta pregunta, el grupo de expertos decidió dividirla en dos (a y b).

14a. ¿Se recomienda el uso del PSPWI para el diagnóstico de ERGE?

Calidad de la evidencia: BAJA ⊕⊕○○

Fuerza de recomendación: FUERTE EN CONTRA

Un mecanismo descripto para disminuir la presencia de ácido en el esófago (clearance químico) consiste en una onda de peristalsis primaria gatillada por la presencia de reflujo, que lleva saliva al lumen esofágico. Dado su alto contenido de bicarbonato, la saliva contribuye a la normalización del pH.¹⁶⁴ Este mecanismo se conoce como onda peristáltica inducida por deglución post-reflujo (PSPW, según sus siglas en inglés) y su alteración se ha descrito como un mecanismo fisiopatológico relevante en la ERGE.¹⁶⁵ Recientemente, se ha descrito el índice de PSPW (PSPWI), que corresponde al porcentaje de eventos de reflujo que son seguidos de una PSPW.

Para la confección de la pregunta PICO, se tomó como población a los pacientes con síntomas de ERGE, como intervención el PSPWI, como comparador el TEA y como desenlace el diagnóstico de ERGE.

Se ha reportado que el PSPWI no se modifica significativamente tras el tratamiento médico o quirúrgico.^{166,167} Para el análisis cuantitativo, se han considerado estudios provenientes de Europa que han mostrado una adecuada certeza diagnóstica del PSPWI para el diagnóstico de ERGE, especialmente en términos de sensibilidad, tanto para estudios con, como sin IBP (Tabla 14a).^{167,168} Sin embargo, un reciente estudio en Asia mostró una menor certeza diagnóstica para diferenciar la ERGE de la pirosis funcional (Tabla 14a), además de un valor de corte sugerido notoriamente menor al previamente descrito.¹⁶⁹ Basado en una prevalencia del 15% de ERGE, el PSPWI tuvo un rango de sensibilidad de entre el 79% y 100% y un rango de especificidad de entre el 65% y 87%.

La mayor cantidad de información reportada en relación con el PSPWI es, sin embargo, en su rol de predictor de respuesta al tratamiento, tanto médico^{166,168} como quirúrgico,¹⁶⁸ en el contexto de la ERGE. Recientemente, se publicó un artículo europeo que muestra que el PSPWI es útil como predictor de respuesta al tratamiento en pacientes con TEA intermedio (4-6%).¹⁷⁰ No obstante, debe consignarse que un reciente estudio multicéntrico realizado en Europa y los Estados Unidos no logró demos-

trar una diferencia en el PSPWI entre los respondedores y los no respondedores a la escalada de terapia en la ERGE, utilizando MII-pH ON IBP.¹⁷¹

Dada la ausencia de un valor de corte universalmente establecido, la dificultad en su determinación (debe hacerse de forma manual) y los rangos subóptimos de sensibilidad y especificidad, el uso del PSPWI no está aún establecido ampliamente. Puede recomendarse su uso como adyuvante en el diagnóstico, por ejemplo, en caso de TEA intermedios y/o en estudios ON IBP.

El panel de expertos considera, con un 100% de acuerdo, que esta métrica no sería de utilidad para el diagnóstico de ERGE, aunque podría tener alguna utilidad en la evaluación de pacientes que se encuentran en el área gris (TEA 4-6%).

14b. ¿Se recomienda el uso de impedancia basal nocturna media para el diagnóstico de ERGE?

Calidad de la evidencia: BAJA ⊕⊕○○

Fuerza de recomendación: DÉBIL A FAVOR

Como se ha descripto, el material refluído puede inducir daño en la mucosa esofágica, lo que se traduce en un aumento de los espacios intercelulares. Esto determina que la mucosa aumente su capacidad de conducir electricidad, existiendo una buena correlación entre la integridad y la impedancia de la mucosa,¹⁷² incluso en ausencia de esofagitis macroscópica.¹⁷³

La correcta evaluación de la impedancia mucosa requiere un estrecho contacto entre esta y la sonda, en lo posible evitando que en la interfaz exista gas o líquido que interfiera con las mediciones. Para esto, se han utilizado sondas especializadas para ser afrontadas directamente sobre la mucosa durante la visión endoscópica^{174,175} o sondas con un balón que pueden inflarse, asegurando el contacto estrecho con la mucosa.¹⁷⁶ Sin embargo, la forma más estudiada y más ampliamente disponible (ya que usa la misma sonda que para la realización de una MII-pH habitual) es la llamada impedancia basal nocturna media (IBNM). Se evalúa promediando la impedancia medida en el canal más distal de la sonda en tres períodos de 10 minutos durante la noche, para disminuir la probabilidad de que exista gas y/o líquido en el lumen esofágico.¹⁷⁷

Para la confección de la pregunta PICO, se tomó como población a los pacientes con síntomas de ERGE, como intervención la IBNM, como comparador el TEA y como desenlace el diagnóstico de ERGE.

En relación con el análisis cuantitativo, los estudios que han evaluado la IBNM en ausencia de IBP, han mostrado un buen rendimiento diagnóstico. Se incluye-

Tabla 14a.

Pregunta 14 PSPWI: ¿Cuál es la utilidad diagnóstica del PSPWI para el diagnóstico de ERGE?

Sensibilidad	0,79 a 1,00	Prevalencias	15%
Especificidad	0,65 a 0,87		

Desenlace	Nº de estudios (Nº de pacientes)	Diseño del estudio	Factores que pueden disminuir la certeza de la evidencia					Efecto por 1000 pacientes testeados	QoE de precisión del test
			Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de la publicación	Probabilidad pretest de 15%	
Verdaderos positivos (pacientes con ERGE)	3 estudios (167, 169, 269)	Estudios de tipo cohorte y caso-control	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	119 a 150	⊕ ⊕ ○ ○ Baja
Falsos negativos (pacientes incorrectamente clasificados de no tener ERGE)	377 pacientes							0 a 31	
Verdaderos negativos (pacientes sin ERGE)	3 estudios	Estudios de tipo cohorte y caso-control	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	553 a 739	⊕ ⊕ ○ ○ Baja
Falsos positivos (pacientes clasificados incorrectamente como ERGE)	96 pacientes							111 a 297	

Explicaciones

- a. Los resultados de la prueba índice se interpretaron con conocimiento de los resultados del estándar de referencia; los resultados del estándar de referencia se interpretaron con conocimiento de los resultados de la prueba índice.
- b. Un estudio con diferente sensibilidad probablemente debido a diferencias basales entre poblacionales.

ron seis estudios en el análisis cuantitativo, observándose un rango de sensibilidad y especificidad del 78%-94% y 54%-90%, respectivamente (Tabla 14b),^{168,169,178,179} especialmente cuando la comparación es entre individuos con ERGE versus controles sanos.¹⁸⁰

Frazzoni y col. reportaron una sensibilidad muy baja (43%), aunque hay que considerar que el estudio fue realizado con IBP. Se ha reportado un aumento de la IBNM tras el tratamiento con IBP.¹⁸¹ Además, este estudio no incluyó a pacientes con EE, siendo que es este grupo el que presenta los valores más bajos de IBNM.¹⁷⁸

Debe consignarse que se ha reportado que hasta un 30%-40% de los pacientes sintomáticos con IBNM baja presentan TEA normales,^{182,183} lo que cuestiona la especificidad de este hallazgo.

Además, debe destacarse que existen diversos valores de corte sugeridos para la IBNM, entre 1100 y 2300 Ohms. Las razones para tal disparidad no se conocen, pero es posible que tengan que ver con factores genéticos/raciales. Pineda-Ovalle y col. reportaron una IBNM promedio de 1880 Ohms en 65 controles sanos, por debajo del criterio diagnóstico utilizado en los estudios europeos (alrededor

de 2200 Ohms).¹⁸⁰ Por otro lado, Sifrim y col. reportaron valores de IBNM en el canal 5 de 1400 y 1500 Ohms dependiendo del equipo utilizado (Diversatek o Laborie) en el análisis de 391 trazados realizados a controles sanos.¹⁸⁴

Interesantemente, múltiples estudios han mostrado que la IBNM predice respuesta al tratamiento médico^{166,182,183,185} y quirúrgico.^{168,182} Sin embargo, es importante destacar que, en varios estudios, no se ha logrado demostrar que la IBNM prediga respuesta al tratamiento de manera independiente si en los modelos de regresión logística se incluyen variables como el PSPWI¹⁶⁸ o el TEA.^{171,183} Por lo tanto, no es posible predecir la respuesta al tratamiento, por ejemplo, en el contexto de IBMN baja y TEA nor-

mal. Por otro lado, en varios estudios se ha mostrado la capacidad de predecir la respuesta al tratamiento en el contexto de TEA intermedios (entre 4% y 6%).^{170,182}

Dado lo antedicho, la evaluación de la IBMN durante un estudio de MII-pH OFF IBP parece promisorio como elemento adyuvante en la toma de decisiones, en especial en el contexto de TEA intermedios (entre 4% y 6%).¹⁷ No existen suficientes datos aún que permitan sugerir su uso para reemplazar los patrones de oro tradicionales para diagnosticar la ERGE.

El panel de expertos considera, con un acuerdo del 73%, que la IBNM es una métrica que podría ser de utilidad para el diagnóstico de ERGE, por lo que recomiendan su uso.

Tabla 14b.

Pregunta 14 IBNM: ¿Cuál es la utilidad diagnóstica de IBMN para el diagnóstico de ERGE?

Sensibilidad	0,78 a 0,94	Prevalencias	15%
Especificidad	0,54 a 0,90		

Desenlace	Nº de estudios (Nº de pacientes)	Diseño del estudio	Factores que pueden disminuir la certeza de la evidencia					Efecto por 1000 pacientes testeados	QoE de precisión del test
			Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de la publicación	Probabilidad pretest de 15%	
Verdaderos positivos (pacientes con ERGE)	6 estudios (169, 178-180, 231, 269)	Estudios de tipo cohorte y caso-control	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	117 a 141	⊕⊕○○ Baja
Falsos negativos (pacientes incorrectamente clasificados de no tener ERGE)								470 pacientes	
Verdaderos negativos (pacientes sin ERGE)	6 estudios	Estudios de tipo cohorte y caso-control	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	459 a 765	⊕⊕○○ Baja
Falsos positivos (pacientes clasificados incorrectamente como ERGE)								181 pacientes	

Explicaciones

a. Los resultados de la prueba índice se interpretaron con conocimiento de los resultados del estándar de referencia; los resultados del estándar de referencia se interpretaron con conocimiento de los resultados de la prueba índice.

b. Un estudio con diferente sensibilidad probablemente debido a diferencias basales entre poblacionales.

15. ¿Se recomienda el uso de los índices (IS y SAP) en pacientes con síntomas de ERGE esofágico y extraesofágico?

Para mejorar la claridad de la pregunta, el panel de expertos decidió dividirla en dos: a. pacientes con ERGE esofágico y b. pacientes con ERGE extraesofágico.

15a. ¿Se recomienda el uso de los índices (IS y SAP) en pacientes con síntomas de ERGE esofágico?

Calidad de la evidencia: MUY BAJA ⊕○○○

Fuerza de recomendación: DÉBIL A FAVOR

El monitoreo ambulatorio de reflujo, como se ha dicho, está indicado en pacientes con síntomas de reflujo refractarios al tratamiento, en los que no se ha observado la presencia de EE o esófago de Barrett en la EGD.⁸⁷ Un TEA anormal (mayor al 6%) equivale a un diagnóstico de ERGE.¹⁷ Sin embargo, esto no responde la pregunta de si los síntomas están o no relacionados con el reflujo.¹⁸⁶ El IS y el SAP fueron desarrollados para responder esta pregunta.¹⁸⁷ Es muy importante tener en cuenta que estas métricas surgieron para la pH-metría sin monitoreo de impedancia y para los síntomas típicos de reflujo (pirosis, dolor torácico y regurgitación). Posteriormente, se han extrapolado para ser utilizadas en la MII-pH, para evaluar síntomas atípicos y para distinguir la hipersensibilidad al reflujo de la pirosis funcional.¹⁸⁸

Por otro lado, los síntomas de ERGE percibidos por los pacientes son la principal razón por la que consultan al médico y adhieren al tratamiento y, además, en el caso de ser refractarios, son la principal razón para la realización de estudios adicionales.^{189,190} Tanto el monitoreo de pH solo como la combinación con impedanciometría proporcionan información en cuanto al análisis de la relación temporal entre los síntomas y los episodios de reflujo, aunque la metodología es diferente.¹⁸⁷ En el monitoreo de pH, se toma en cuenta la relación temporal que existe entre los episodios de caída del pH y los síntomas. En cambio, en la MII-pH, se consideran tanto los episodios de reflujo ácidos como los no ácidos.

La ventana temporal que se utiliza en este análisis es de dos minutos.^{191,192}

El IS es el porcentaje de síntomas precedidos por episodios de reflujo. El punto de corte óptimo cuando se analiza la pirosis como síntoma es del 50%.^{193,194} La SAP y la estimación probabilística de Ghillebert (GPE) utilizan cálculos estadísticos más complejos para expresar la probabilidad de asociación entre los síntomas y los episodios de reflujo. La SAP se considera positiva cuando existe una probabilidad de menos del 5% de que esta asociación ocurra por azar.^{195,196} Resumiendo, el IS refleja el tamaño del efecto y la SAP, la probabilidad. Estas dos métricas se consideran complementarias y son cruciales para diferenciar entre la hipersensibilidad al reflujo y la

pirosis funcional en pacientes con TEA normal.^{188,197} La combinación de IS y SAP positivos provee la mejor evidencia de que existe una asociación clínicamente relevante entre los síntomas y los episodios de reflujo.^{62,87,198} Tanto el IS como el SAP son predictivos del efecto del tratamiento médico y quirúrgico, independientemente del TEA.^{15,199-201}

Por otro lado, estos índices sirven para subclasificar a los pacientes con síntomas de ERGE en sus diferentes fenotipos (ERGE, hipersensibilidad al reflujo y pirosis funcional), lo cual tiene la utilidad de poder determinar los mecanismos fisiopatológicos, así como de definir la mejor estrategia terapéutica.

En el año 2016, el Consenso de Porto actualizado recomendó el cálculo de la asociación sintomática (IS y SAP) tanto durante la pH-metría como durante la MII-pH para establecer la relación entre los síntomas y los episodios de reflujo y definió que el TEA anormal con SAP y IS positivos representan la evidencia más fuerte de ERGE.⁸⁷

Para la confección de la pregunta PICO, se consideró a la población de pacientes con síntomas de ERGE típico, como intervención los índices positivos (IS y SAP), como comparación los índices negativos y como desenlace la respuesta a diferentes modalidades terapéuticas.

En pacientes con síntomas de ERGE no seleccionados, el IS y la SAP resultaron ser predictores de respuesta tanto al tratamiento médico como al quirúrgico, independientemente del TEA.^{15,87,200-203} Sin embargo, se trata de estudios realizados sobre la base de tamaños muestrales pequeños, con alto riesgo de sesgo y en los que se utilizaron diferentes metodologías diagnósticas.

Por otro lado, un estudio publicado recientemente contradice esta evidencia. Choksi y col. analizaron los datos de la SAP en una serie retrospectiva de 205 pacientes a los que se les había realizado una pH-CI de 48 horas OFF IBP para la evaluación de síntomas refractarios. Dividieron a los pacientes en grupos con y sin esofagitis y con TEA normal y anormal. Encontraron que la SAP no resultó ser un parámetro útil para distinguir la pirosis funcional de la hipersensibilidad al reflujo. Además, el 18% de los pacientes tuvo valores de SAP discordantes entre los días 1 y 2 de la pH-metría, lo que llevó a diferentes diagnósticos (pirosis funcional o hipersensibilidad al reflujo) en cada día de monitoreo. Además, en un subanálisis de 58 pacientes a los que se les había realizado una funduplicatura, una SAP positiva no fue predictora de respuesta al tratamiento.²⁰⁴ A partir de esta publicación, dos editoriales cuestionaron el valor de la utilización de los índices sintomáticos para el diagnóstico de ERGE.^{186,205}

Posteriormente, Spechler y col. publicaron en el año 2019 un osado ensayo clínico aleatorizado, en el que eva-

luaron el tratamiento médico versus el quirúrgico. Incluyeron a 78 pacientes altamente seleccionados con pirosis refractaria y SAP positiva (ERGE e hipersensibilidad al reflujo). El éxito del tratamiento fue significativamente superior con la cirugía que con el tratamiento médico. Un 71% de los pacientes con hipersensibilidad al reflujo (TEA negativo y SAP positivo) y un 62% de los pacientes con ERGE (TEA positivo y SAP positivo) tuvieron respuesta a la cirugía. En este estudio, en el que se valora un outcome duro, como es la respuesta a la cirugía antirreflujo, se valoriza la utilidad de la SAP como predictor de respuesta al tratamiento, de manera independiente al TEA.²⁰⁶

Como desventajas de la medición de los índices sintomáticos, hay que considerar que la precisión de estos depende de la frecuencia de los síntomas consignados por el paciente. Por lo tanto, es importante que el paciente reciba instrucciones precisas. Si se utiliza MII-pH, se requiere, además, una revisión manual. Asimismo, existe variabilidad diaria.

Para concluir, a pesar de que la evidencia científica es contradictoria en relación con la utilidad de los índices sintomáticos como predictores de respuesta al tratamiento en pacientes con ERGE típica, estos podrían ser de utilidad en pacientes seleccionados.

El panel de expertos considera, con un acuerdo del 73%, que estos índices deben utilizarse como complemento de los parámetros clásicos para el diagnóstico de ERGE, y no para tomar una conducta terapéutica exclusivamente sobre la base de estos. Cuando los índices son positivos en pacientes con TEA anormal, estos son de utilidad, porque dan confianza en relación con que los síntomas están causados por la ERGE, sobre todo cuando tanto el IS como la SAP son positivos. La recomendación resultó ser débil a favor.

15b. ¿Se recomienda el uso de los índices (IS y SAP) en pacientes con síntomas de ERGE extraesofágico?

Calidad de la evidencia: BAJA ⊕⊕○○

Fuerza de recomendación: FUERTE EN CONTRA

Determinar la asociación entre los síntomas extraesofágicos laringopulmonares (como tos o disfonía) y la ERGE a menudo representa un desafío. Las etiologías de la tos crónica pueden incluir el goteo posnasal y la bronquitis no asmática, entre otras, además de la ERGE. Asimismo, los síntomas laríngeos, como la disfonía, pueden tener múltiples etiologías no relacionadas con la ERGE.

Para la confección de la pregunta PICO, se tomó como población a los pacientes con síntomas de ERGE extraesofágico, como intervención los índices IS y SAP positivos, como comparador los índices negativos y como desenlace la respuesta terapéutica a los IBP o a la cirugía antirreflujo.

No se ha encontrado en la búsqueda bibliográfica

información para poder realizar un análisis cuantitativo de esta pregunta PICO.

Hersh y col., en el año 2010, realizaron un análisis retrospectivo de 53 pacientes con tos crónica. En el análisis multivariado, la SAP resultó ser un predictor de respuesta al tratamiento.²⁰⁷

Sin embargo, Kavitt y col., en el año 2012, utilizaron un sistema de monitoreo acústico para evaluar la relación entre los episodios de tos consignados por el paciente y el audio. Seis observadores independientes evaluaron el audio. Se observó una diferencia significativa entre los episodios de tos consignados por los pacientes y el audio.²⁰⁸

Por este motivo, el Consenso de Porto y el de Lyon recomendaron agregar un detector de tos (por ejemplo, un catéter de MII-pH con un sensor de presión), para identificar el momento exacto de los eventos de tos.^{17,87,209-210} Sin este dispositivo, la medición de los índices sintomáticos en relación con la tos y los episodios de reflujo no sería adecuado.

El grupo de expertos consideró, con un acuerdo del 80%, que los índices sintomáticos no son adecuados para la evaluación de los síntomas extraesofágicos en relación con la ERGE.

16. ¿Se recomienda el RESTECH para el diagnóstico de reflujo laringofaríngeo?

Calidad de la evidencia: BAJA ⊕⊕○○

Fuerza de recomendación: FUERTE EN CONTRA

El monitoreo con doble sensor (esofágico y faríngeo) y la MII-pH han sido considerados los estándares de oro para la detección de RLF. Sin embargo, en los estudios publicados actualmente se reportan resultados discordantes y poco confiables.²¹¹ El sistema de medición del pH faríngeo (RESTECH) fue desarrollado en el 2009 para la detección de ácido en forma líquida o en aerosol en la hipofaringe durante 24 horas, siendo una prueba menos invasiva y más tolerable para el paciente.⁹⁶

Para la confección de la pregunta PICO, se tomó como población a los pacientes con síntomas de RLF, como intervención el RESTECH, como comparador al TEA patológico y como desenlace el diagnóstico de ERGE extraesofágico.

Los estudios en los que se ha comparado la utilidad del monitoreo faríngeo versus el esofágico para predecir la respuesta a los IBP en pacientes con sospecha de RLF sugieren que la sonda orofaríngea puede tener una mayor capacidad predictiva positiva que la medición del TEA, pero estos hallazgos se basan en estudios en pocos pacientes.^{211-213,228,229}

Willhelm y col., en el 2016, realizaron un monitoreo de 24 horas con RESTECH a 10 pacientes con gastrectomía

total y sin síntomas de reflujo, y encontraron que la prueba fue patológica en un 60% de los casos,²³⁰ lo cual pone en duda la utilidad de esta prueba diagnóstica en el RLF.

En la síntesis cuantitativa, se incluyeron dos estudios, observándose un rango de sensibilidad del 61%-68% y una especificidad del 71%-100%. De todas formas, debe tenerse en cuenta el bajo número de estudios y la heterogeneidad entre ellos, lo cual no permite elaborar conclusiones sólidas acerca de la utilidad de la prueba RES-TECH en los diferentes escenarios clínicos. Los datos son muy limitados y se necesitan más estudios.

El panel de expertos considera, con un acuerdo del 87%, que, en la actualidad, no hay evidencia para recomendar su uso, pero podría ser de utilidad a futuro si nuevos estudios de alta calidad apoyan su utilidad.

17. ¿Se recomienda la detección de pepsina en saliva para el diagnóstico del reflujo laringofaríngeo?

Calidad de la evidencia: BAJA ⊕⊕○○

Fuerza de recomendación: FUERTE EN CONTRA

El RLF es el movimiento retrógrado del contenido gastroduodenal (ácido y enzimas tales como la pep-

Tabla 16.

Pregunta 16: ¿Cuál es la utilidad diagnóstica del RESTECH (pH-metría proximal) para el diagnóstico de RLF?

Sensibilidad	0,61 a 0,68	Prevalencias	15%
Especificidad	0,77 a 1,00		

Desenlace	Nº de estudios (Nº de pacientes)	Diseño del estudio	Factores que pueden disminuir la certeza de la evidencia					Efecto por 1000 pacientes testeados	QoE de precisión del test
			Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de la publicación	Probabilidad pretest de 15%	
Verdaderos positivos (pacientes con ERGE)	2 estudios (270, 271)	Estudios de tipo cohorte y caso-control	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	92 a 102	⊕⊕○○ Baja
Falsos negativos (pacientes incorrectamente clasificados de no tener ERGE)								48 a 58	
Verdaderos negativos (pacientes sin ERGE)	2 estudios	Estudios de tipo cohorte y caso-control	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	655 a 850	⊕⊕○○ Baja
Falsos positivos (pacientes clasificados incorrectamente como ERGE)								0 a 195	

Explicaciones

a. Los resultados de la prueba índice se interpretaron con conocimiento de los resultados del estándar de referencia; los resultados del estándar de referencia se interpretaron con conocimiento de los resultados de la prueba índice. P de referencia pH-metría.

b. Un estudio con diferente sensibilidad probablemente debido a diferencias basales entre poblacionales.

sina) dentro de la laringofaringe, produciendo directa o indirectamente síntomas y daños morfológicos de estas estructuras.^{96,211} Los síntomas típicos del RLF incluyen disfonía, globo faríngeo, tos crónica y aclaramiento de garganta, entre otros.²¹² Existen datos no concluyentes en cuanto a la verdadera prevalencia del RLF, pero representa aproximadamente un 10% de las consultas al otorrinolaringólogo y se estima una prevalencia del 10%-30% en la población occidental.²¹³ El principal problema radica en que los métodos diagnósticos existentes no son lo suficientemente precisos para el diagnóstico de RLF y los síntomas asociados a esta entidad pueden ser causados por múltiples etiologías distintas a la ERGE.

Se ha demostrado que, además del ácido, hay otros componentes en el material refluído que pueden ocasionar daño a los tejidos, como la pepsina, los ácidos biliares y la tripsina.²¹⁴ La pepsina es producida por las células principales de las glándulas gástricas como una proenzima, el pepsinógeno, el cual, por efecto del pH ácido, se hidroliza y adquiere su capacidad enzimática.²¹⁴⁻²¹⁷ La pepsina tiene el potencial de causar daño a los tejidos y se ha detectado en el oído medio de pacientes con otitis media, en lágrimas y en saliva.²¹⁸⁻²²³ Estos hallazgos constituyen una evidencia del reflujo del contenido gástrico hacia estructuras de la vía aérea superior.

Para la confección de la pregunta PICO, se tomó como población a los pacientes con síntomas de RLF, como intervención la detección de pepsina en saliva, como comparador el TEA patológico y como desenlace el diagnóstico de ERGE extraesofágico.

Numerosos estudios han reportado la utilidad diagnóstica de la pepsina en el RLF.²²⁴⁻²²⁷ En un reciente metaanálisis en el que se incluyeron 11 estudios, se encontró que la sensibilidad y la especificidad de la pepsina para el diagnóstico del RLF es de un 64% y 68% respectivamente, pero, en la práctica, la ausencia de un estándar de oro limita su aplicabilidad. En este metaanálisis, se observó una notable heterogeneidad en los estudios en cuanto a los métodos diagnósticos, los criterios de exclusión y el material utilizado para la detección de la pepsina.²²⁶ Este punto es importante, ya que la fiabilidad de la detección de la pepsina depende de la técnica utilizada (inmunoanálisis, ELISA, o Western blot), los valores establecidos para determinar el resultado, el número de muestras necesarias para establecer el diagnóstico de RLF y el tiempo en el que deben tomarse las muestras.

En el análisis cuantitativo, la calidad de la evidencia de los 10 estudios incluidos resultó baja (Tabla 17). Existe un riesgo de sesgo elevado, ya que los investigadores no estaban “ciegos” para el resultado de la prueba en comparación. En su mayoría, los investigadores que realizaron la prueba de pepsina en saliva fueron los mis-

mos que realizaron la prueba considerada estándar de oro. Los resultados de los diferentes estudios muestran rendimientos diagnósticos variables (una sensibilidad que oscila entre 37%-77% y una especificidad de entre 43%-89%), lo cual disminuye la precisión de los resultados obtenidos.

Esto puede deberse a diferencias en las características basales de la población, pero, además, a diferencias en los procesos para la recolección de la muestra y su procesamiento, incluyendo la existencia de diferentes puntos de corte para determinar el nivel de pepsina anormal en saliva. No se mencionan los VPP y VPN en cada estudio, para tener una mejor apreciación del verdadero rendimiento diagnóstico. En general la prueba de pepsina en saliva podría tener utilidad, pero se necesitan más estudios con un mayor número de pacientes y con protocolos y diseños homogéneos para poder generar conclusiones más fuertes.

El grupo de expertos no recomienda su uso, con un 73% de acuerdo.

18. ¿Se recomienda el uso de impedancia mucosa para el diagnóstico de ERGE?

Calidad de la evidencia: BAJA ⊕⊕○○

Fuerza de recomendación: DÉBIL EN CONTRA

La técnica de MII-pH permite detectar el reflujo ácido y no ácido, y parece tener un papel definido en el diagnóstico de ERGE (véase la pregunta PICO 13) y la evaluación de síntomas refractarios en pacientes con ERGE confirmada (véase la pregunta PICO 20).

Excepto durante los episodios de reflujo y las degluciones, la luz esofágica permanece colapsada y los anillos de impedancia del catéter para MII-pH están en estrecho contacto con la mucosa esofágica. Como se explica en la pregunta PICO 14b, el nivel de impedancia basal resultante está determinado por la conductividad eléctrica intrínseca de la pared esofágica circundante.²³¹ Ya que el daño al epitelio esofágico provocado por el reflujo ácido crónico ocasiona una caída en la impedancia basal, estas mediciones pueden tener cierta utilidad para el diagnóstico de ERGE. La medición de la impedancia basal en la mayoría de los estudios se realiza a través de períodos variables y los niveles de impedancia cambian fácilmente durante la ingestión de alimentos, la deglución de saliva, los episodios de reflujo o los cambios de pH. Por lo tanto, el momento y la duración de la evaluación son fundamentales para obtener una medición válida.²³²

Por estas consideraciones es que se evalúa la técnica de la medición directa de la impedancia basal de la mucosa (IBM), técnica que consiste en medir la impedancia basal directamente a través de un catéter con dos anillos de voltaje en su porción distal, que se introduce por el canal del endoscopio y puede realizarse durante el procedimiento.

Tabla 17.

PREGUNTA 17: ¿Cuál es la utilidad diagnóstica de la pepsina para el diagnóstico de RLF?

Sensibilidad	0,37 a 0,77	Prevalencias	15%
Especificidad	0,43 a 0,89		

Desenlace	Nº de estudios (Nº de pacientes)	Diseño del estudio	Factores que pueden disminuir la certeza de la evidencia					Efecto por 1000 pacientes testeados	QoE de precisión del test
			Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de la publicación	Probabilidad pretest de 15%	
Verdaderos positivos (pacientes con ERGE)	11 estudios (215-221, 272-274)	Estudios de tipo cohorte y caso-control	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	56 a 115	⊕⊕○○ Baja
Falsos negativos (pacientes incorrectamente clasificados de no tener ERGE)								684 pacientes	
Verdaderos negativos (pacientes sin ERGE)	11 estudios	Estudios de tipo cohorte y caso-control	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	366 a 757	⊕⊕○○ Baja
Falsos positivos (pacientes clasificados incorrectamente como ERGE)								375 pacientes	

Explicaciones

a. Los resultados de la prueba índice se interpretaron con conocimiento de los resultados del estándar de referencia; los resultados del estándar de referencia se interpretaron con conocimiento de los resultados de la prueba índice. P de referencia pH-metría.

b. Un estudio con diferente sensibilidad probablemente debido a diferencias basales entre poblacionales.

* Kim 2008 incluido en dos subgrupos: tos y dolor de pecho.

Para la confección de la pregunta PICO, se tomó como población a los pacientes con síntomas de ERGE, como intervención la técnica de la IBM, como comparador el TEA patológico y como desenlace el diagnóstico de ERGE.

En la síntesis cuantitativa, se incluyó un estudio en el que se enroló a pacientes con diagnóstico de ERGE con EE y se comparó con un segundo grupo sin ERGE.¹⁷⁴ La sensibilidad fue del 89% (IC 95% 67-99) y la especificidad del 67% (IC 95% 46-83) para la impedancia mucosa como prueba diagnóstica (Tabla 18).

Si bien es cierto que los autores concluyen que la técnica es útil para el diagnóstico de ERGE, surgen algunas controversias en relación con las conclusiones. En primer lugar, es un estudio con un escaso número de pacientes y la técnica no ha sido replicada en otro lugar. Por otro lado, los investigadores ya tenían conocimiento del diagnóstico en los pacientes, lo que podría significar un sesgo muy marcado durante la interpretación. Además, en el protocolo, se usa un catéter que se mide en un tiempo fijo, por lo que no podríamos saber qué pasaría si se

midiera en otras circunstancias (comida, noche, paciente parado, etcétera).¹⁷⁴

Existe otro estudio con más pacientes, realizado en el 2015,¹⁷⁵ pero la controversia radica en que fue hecho por el mismo grupo del estudio anterior, lo que también le da un sesgo a los resultados.

Por el momento, faltan más estudios con un mayor número de pacientes para poder validar la técnica, por lo que aún no se recomienda como método diagnóstico de ERGE.

El grupo de expertos considera, con un acuerdo del 87%, que esta técnica no es aún adecuada para realizar diagnóstico de ERGE y para tomar una conducta en consecuencia.

Tabla 18.

PREGUNTA 18: ¿Cuál es la utilidad diagnóstica del uso de la impedancia mucosa para el diagnóstico de ERGE?

Sensibilidad	0,89 (95% IC: 0,67 a 0,99)	Prevalencias	15%
Especificidad	0,67 (95% IC: 0,46 a 0,83)		

Desenlace	Nº de estudios (Nº de pacientes)	Diseño del estudio	Factores que pueden disminuir la certeza de la evidencia					Efecto por 1000 pacientes testeados	QoE de precisión del test
			Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de la publicación		
Verdaderos positivos (pacientes con ERGE)	1 estudio (174)	Estudios de tipo cohorte y caso-control	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	134 (101 a 149)	⊕ ⊕ ○ ○ Baja
Falsos negativos (pacientes incorrectamente clasificados de no tener ERGE)								16 (1 a 49)	
Verdaderos negativos (pacientes sin ERGE)	1 estudio	Estudios de tipo cohorte y caso-control	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	570 (391 a 705)	⊕ ⊕ ○ ○ Baja
Falsos positivos (pacientes clasificados incorrectamente como ERGE)								280 (145 a 459)	

Explicaciones

a. Los resultados de la prueba índice se interpretaron con conocimiento de los resultados del estándar de referencia; los resultados del estándar de referencia se interpretaron con conocimiento de los resultados de la prueba índice. P de referencia pH-metría.

b. Un solo estudio con bajo n de pacientes.

19. ¿Se recomienda el uso de los hallazgos en manometría esofágica de alta resolución (HRM) para el diagnóstico de ERGE?

Calidad de la evidencia: BAJA ⊕⊕○○

Fuerza de recomendación: FUERTE EN CONTRA

La unión esofagogástrica (UEG) sirve como una barrera mecánica y fisiológica entre el esófago y el estómago, evitando el reflujo espontáneo hacia el esófago, al mismo tiempo que permite la relajación inducida por la deglución para transmitir el bolo ingerido al estómago. La UEG está compuesta por el esfínter esofágico inferior (EEI) y el diafragma crural (DC) superpuesto.²³³ Durante la inspiración normal, el DC se contrae, aumentando la presión del EEI y proporcionando una eficiente barrera mecánica para evitar el reflujo desde el estómago.²³⁴

La manometría convencional y la radiografía de contraste del esófago han proporcionado antecedentes sobre el valor de la evaluación de la UEG en la ERGE, pero los correlatos con HRM aún no han sido identificados ni reconocidos hasta la actualidad.²³⁵

En estudios fisiopatológicos, se ha demostrado que una barrera antirreflujo disfuncional y un aclaramiento esofágico deteriorado contribuyen a la ERGE. La hipotensión del EEI y la hernia hiatal son mecanismos que contribuyen a una barrera antirreflujo disfuncional, mientras que los defectos peristálticos conducen a un aclaramiento deficiente del reflujo y, por lo tanto, a una exposición prolongada al ácido esofágico. Estos hallazgos, sin embargo, se observaron principalmente con la manometría convencional.²³⁶

La HRM permite una medición más precisa del patrón de motilidad esofágica, lo que sugiere la posibilidad de medir las diferencias entre los pacientes con ERGE y los controles y, tal vez, utilizar la HRM como una herramienta para predecir la ERGE.²³⁷

A partir de esta premisa es que se construye la pregunta PICO, en relación con definir la utilidad de los hallazgos de la HRM en el diagnóstico de la ERGE, teniendo como población a pacientes con síntomas de ERGE, como intervención las diferentes métricas que se obtienen en la HRM, como comparación el TEA patológico y como resultado el diagnóstico de ERGE.

La motilidad esofágica inefectiva (MEI) es una entidad reconocida desde la era del trazado de línea convencional, definida como contracciones esofágicas distales de baja amplitud (< 30 mmHg) en el 50% o más de las degluciones húmedas.²³⁸ Con esta definición, en los estudios han sido evaluados pacientes con síntomas de ERGE, siendo contradictorios los hallazgos.²³⁹

Con una baja calidad de la evidencia, la capacidad de la HRM con MEI de discriminar pacientes con diagnóstico de ERGE respecto del TEA patológico arroja una sensibilidad del 27% (IC 95% 18-37) y una especificidad del 77% (IC 95% 67-85) (Tabla 19a).

Algunos estudios a pequeña escala que incluyeron a menos de 50 sujetos con MEI han comparado la carga de reflujo entre los pacientes con MEI con aquellos con motilidad normal. Los resultados han variado desde ninguna asociación entre MEI y ERGE hasta una asociación clara con MEI y TEA, pero no hay diferencias en los parámetros de la MII-pH.²³⁹⁻²⁴²

Otra de las mediciones que se obtienen con la HRM es la presión basal (PB) del EEI. La UEG es una estructura dependiente de la estrecha relación anatómica entre el esófago distal, el hiato diafragmático y el estómago. Es importante reconocer que esta relación no es estática y que una “hernia” fisiológica puede ocurrir durante la peristalsis primaria o la secundaria, la distensión esofágica y la relajación temporal de la EEI.²⁴³

En un estudio, se encontró que los pacientes con ERGE tenían una PB del EEI más baja que los pacientes sin ERGE. Cuando se evaluó la capacidad de la integral contráctil de la UEG para discriminar pacientes con ERGE de pacientes con pirosis funcional, la sensibilidad reportada fue del 58% (IC 95% 47-68) y la especificidad del 65% (IC 95% 55-75) (Tabla 19b). El estudio fue retrospectivo y con conocimiento del diagnóstico de los pacientes, lo que condiciona una baja calidad de evidencia, con serios riesgos de sesgo.²⁴⁴

Van Hoeij y col. evaluaron a 69 pacientes con ERGE y a 40 sujetos sanos, y describieron todas las variables de HRM calculando su valor predictivo. El objetivo fue determinar la relación entre las anomalías de la HRM y la ERGE y aclarar en qué medida la HRM puede predecir la ERGE. En la regresión logística múltiple, se encontró que tanto la amplitud de onda media como la ausencia de una hernia hiatal resultaron predictores independientes de la ERGE, pero con un valor predictivo bajo. En este trabajo, la presencia de hernia de hiato, la amplitud de contracción baja y la presión del EEI se asociaron con la ERGE, pero no predijeron la enfermedad con suficiente precisión.²⁴⁵

En el siguiente análisis, se compararon algunos parámetros de la HRM entre pacientes con ERGE y con pirosis funcional. Se describen solo los hallazgos significativos. Respecto de las presiones basales del EEI, con una calidad de la evidencia moderada, la presión del EEI en pacientes con ERGE presentó una media de presión de 7,93 mm Hg (IC 95% 8,67-7,19), menor respecto de

Tabla 19a.

Pregunta 19a MEI (motilidad esofágica inefectiva): ¿Cuál es la utilidad diagnóstica de los hallazgos en HRM para el diagnóstico de ERGE?

Sensibilidad	0,27 (95% IC: 0,18 a 0,37)	Prevalencias	15%
Especificidad	0,77 (95% IC: 0,67 a 0,85)		

Desenlace	Nº de estudios (Nº de pacientes)	Diseño del estudio	Factores que pueden disminuir la certeza de la evidencia					Efecto por 1000 pacientes testeados	QoE de precisión del test
			Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de la publicación	Probabilidad pretest de 15%	
Verdaderos positivos (pacientes con ERGE)	1 estudio (244) 90 pacientes	Estudios de tipo cohorte y caso-control	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	41 (27 a 56)	⊕ ⊕ ○ ○ Baja
Falsos negativos (pacientes incorrectamente clasificados de no tener ERGE)								109 (94 a 123)	
Verdaderos negativos (pacientes sin ERGE)	1 estudio 27 pacientes	Estudios de tipo cohorte y caso-control	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	655 (570 a 722)	⊕ ⊕ ○ ○ Baja
Falsos positivos (pacientes clasificados incorrectamente como ERGE)								195 (128 a 280)	

Explicaciones

- a. Los resultados de la prueba índice se interpretaron con conocimiento de los resultados del estándar de referencia; los resultados del estándar de referencia se interpretaron con conocimiento de los resultados de la prueba índice. P de referencia pH-metría.
- b. Un solo estudio con bajo n de pacientes.

los pacientes con pirosis funcional. Con mayor imprecisión y calidad de la evidencia, la integral contráctil de la UGE también fue menor en los pacientes con ERGE respecto de los pacientes con pirosis funcional. De forma similar, con muy baja calidad de la evidencia, los pacientes con ERGE presentaron más frecuentemente

ausencia de peristalsis y hernia hiatal (Tabla 19c).^{246,247}

Sobre la base de todo lo analizado, encontramos que existen diferencias entre los parámetros que se evalúan en la HRM entre pacientes con ERGE y controles sanos, y que se aprecia con más frecuencia una baja amplitud de la onda esofágica, una menor presión basal del EEI y

una mayor frecuencia de hernia hiatal en pacientes con ERGE. El valor predictivo de estos hallazgos en la HRM para detectar la ERGE en pacientes es muy bajo. Por esta razón, la HRM no puede utilizarse para predecir la ERGE.

El panel de expertos consideró, con un acuerdo del

100%, que la HRM claramente no es un método adecuado para realizar el diagnóstico de ERGE. Sin embargo, puede aportar información en cuanto a los posibles mecanismos involucrados y, fundamentalmente, permite descartar la presencia de trastornos motores del esófago como un diagnóstico diferencial.

Tabla 19b.

Pregunta 19b UGE-CI (integral contráctil de la uge): ¿Cuál es la utilidad diagnóstica de los hallazgos en HRM para el diagnóstico de ERGE?

Sensibilidad	0,58 (95% IC: 0,47 a 0,68)	Prevalencias	15%
Especificidad	0,65 (95% IC: 0,55 a 0,75)		

Desenlace	Nº de estudios (Nº de pacientes)	Diseño del estudio	Factores que pueden disminuir la certeza de la evidencia					Efecto por 1000 pacientes testeados	QoE de precisión del test
			Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de la publicación	Probabilidad pretest de 15%	
Verdaderos positivos (pacientes con ERGE)	1 estudio (244) 90 pacientes	Estudios de tipo cohorte y caso-control	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	87 (71 a 102)	⊕⊕○○ Baja
Falsos negativos (pacientes incorrectamente clasificados de no tener ERGE)								63 (48 a 79)	
Verdaderos negativos (pacientes sin ERGE)	1 estudio 98 pacientes	Estudios de tipo cohorte y caso-control	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	553 (468 a 638)	⊕⊕○○ Baja
Falsos positivos (pacientes clasificados incorrectamente como ERGE)								297 (212 a 382)	

Explicaciones

a. Los resultados de la prueba índice se interpretaron con conocimiento de los resultados del estándar de referencia; los resultados del estándar de referencia se interpretaron con conocimiento de los resultados de la prueba índice. P de referencia pH-metría.

b. Un solo estudio con bajo n de pacientes.

Tabla 19c

Pregunta Pico 19c: ¿Cuál es la utilidad diagnóstica de los hallazgos en HRM para el diagnóstico de ERGE?

Población: ERGE.

Intervención: hallazgos de HRM en ERGE vs. pirosis funcional o control sano.

Desenlaces: posición basal EEL, EGJ-CI, ausencia de peristalsis, hernia hiatal.

N.º de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Evaluación de certeza				N.º de pacientes		Efecto		Certeza
			Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	ERGE	PF	Relativo (95% IC)	Absoluto (95% IC)	
Presión basal EEL (mmHg-cm)											
3 (245-247)	estudios de tipo cohorte y caso-control	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguna	213	221	-	MD -7,93 (-8,67 a -7,19)	⊕⊕⊕○ MODERADA
EGJ-CI (mmHg-cm) (1)											
1	estudios de tipo cohorte y caso-control	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	evidencia de un estudio ^b	50	77	-	MD -11,4 (-13,33 a -9,47)	⊕⊕○○ BAJA
Ausencia de peristalsis (1)											
1	estudios de tipo cohorte y caso-control	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^c	evidencia de un estudio ^b	6/50 (12,0%)	1/77 (1,3%)	RR 9,24 (1,15 a 74,47)	107 por 1.000 (de 2 a 954)	⊕○○○ MUY BAJA
Hernia hiatal (3)											
1	estudios de tipo cohorte y caso-control	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^c	evidencia de un estudio ^b	31/94 (33,0%)	0/104 (0,0%)	RR 69,63 (1,15 a 74,47)	0 menos por 1-000 (de 0 menos a 0 menos)	⊕○○○ MUY BAJA

IC: intervalo de confianza; MD: diferencia media; RR: razón de riesgo.

Explicaciones

a. Estudio de cohorte. Sesgo de indicación.

b. Evidencia proveniente de un estudio observacional.

c. Imprecisión. Bajos eventos.

20. En pacientes con ERGE confirmada refractaria a IBP, ¿se recomienda la pH-impedanciometría (MII-pH) intraterapéutica por sobre la pH-metría convencional en términos del cambio en la conducta terapéutica?

Calidad de la evidencia: BAJA ⊕⊕○○

Fuerza de recomendación: FUERTE A FAVOR

En la actualidad, entre un 30% y 40% de los pacientes con síntomas de ERGE no responden completamente al tratamiento con IBP.²⁴⁸ Es un hecho que el término ERGE “refractaria” se utilizó durante mucho tiempo sin tener una definición precisa al respecto, llevando a que las distintas interpretaciones condicionaran decisiones diagnósticas y terapéuticas muy heterogéneas. Recientemente, un grupo de expertos de las Asociaciones Europeas

y Norteamericana de Neurogastroenterología (ESNM/ANMNS) realizaron un consenso en el que se establecieron definiciones precisas al respecto.⁵ De acuerdo con ese consenso, es crucial distinguir entre síntomas refractarios (es decir, síntomas que pueden o no estar relacionados con la ERGE), síntomas de ERGE refractario (es decir, síntomas persistentes en pacientes con ERGE comprobada, independientemente de la relación con el reflujo en curso) y ERGE refractaria (es decir, evidencia objetiva de ERGE a pesar del manejo médico adecuado).

Así, la “ERGE refractaria” se define como la evidencia objetiva persistente de ERGE a pesar del tratamiento médico (dosis estándar de IBP durante 8 semanas).⁵ La evidencia “objetiva” es la presencia o persistencia de

EE o TEA patológico y/o un número elevado de episodios de reflujo en la monitorización del reflujo realizada durante la terapia con IBP. Es decir, es necesaria la reevaluación mediante estudios endoscópicos, de pH-metría y de MII-pH. Es importante aclarar que la realización de estas pruebas debe realizarse CON tratamiento (ON IBP), ya que el objetivo es demostrar que los mecanismos fisiopatológicos asociados a los síntomas (reflujo ácido, débilmente ácido, no-ácido, gas, mixto, etc.) persisten a pesar del tratamiento médico.

Con respecto a qué es mejor, si realizar pH-metría o MII-pH en estos pacientes, desde el advenimiento de la MII-pH se describió que esta técnica ayuda a caracterizar mejor los episodios de reflujo (en especial, detecta los episodios de reflujo no ácido), lo que permite establecer una asociación reflujo-síntoma que no era posible detectar con la pH-metría convencional. Por ejemplo, Mainie I. y col., en un estudio realizado en 168 pacientes a los que se les realizó MII-pH mientras recibían doble dosis de IBP, demostraron que hasta el 37% de los sujetos tenían una asociación sintomática positiva con episodios de reflujo no ácido.²⁴⁹ En otro estudio similar, Karamanolis G. y col. reportaron que el 21% de los pacientes con ERGE refractaria pueden tener síntomas asociados a reflujo no ácido durante una MII-pH.²⁵⁰

Para la confección de la pregunta PICO, se tomó como población a pacientes con ERGE confirmada (previa EE LA C o D, o pH-metría sin IBP anormal) refractaria a IBP, como intervención la MII-pH intra-terapéutica, como comparador la pH-metría y como desenlace el cambio en la conducta terapéutica.

Aunque existen estudios de series de casos y retrospectivos, se desconoce cuál es la ganancia en el rendimiento diagnóstico para apoyar el uso de MII-pH sobre la pH-metría convencional en la ERGE refractaria y, sobre todo, qué implicaciones terapéuticas conllevan.

Pritcher y col. estudiaron la capacidad que tiene la MII-pH de predecir el reflujo, de tal manera que pueda convertirse en el estándar de oro para los pacientes con ERGE refractaria. En este estudio, los autores demostraron que el 36% de los pacientes tuvo una MII-pH anormal, mientras que el porcentaje de pacientes con una pH-metría anormal fue de 28%. La sensibilidad y la especificidad calculada fueron de 93% y 40%, respectivamente (Tabla 20a). En este sentido, los autores concluyeron que, en pacientes con ERGE refractaria, la monitorización combinada de MII-pH representa una mejor estrategia individual para la evaluación de los síntomas de reflujo.²⁵¹

Considerando que la MII-pH puede normar la conducta terapéutica en los pacientes con ERGE refractaria,

podrían tenerse en cuenta las siguientes opciones:

a) Si se demuestra que existe un TEA anormal y una asociación sintomática con reflujo (ácido o no ácido), el cambio en la conducta terapéutica debería incluir entonces el uso de una terapia antsecretora más potente con IBP (aumentar o duplicar la dosis) o debería valorarse la posibilidad de los nuevos fármacos, como los P-CAB (bloqueadores de ácido competitivos con potasio).^{5,252} Además, en algunos casos seleccionados, podría ofrecerse a estos pacientes la posibilidad de un tratamiento quirúrgico.²⁰⁶

b) En un estudio de MII-pH normal, prácticamente se excluye el diagnóstico de ERGE refractaria y se plantea la posibilidad entonces de que el paciente tenga un trastorno funcional esofágico, específicamente pirosis funcional. En este caso, la neuromodulación podría ser el tratamiento de elección.

La evidencia sobre cuál es el cambio en la conducta terapéutica al utilizar MII-pH sobre pH-metría se muestra en la Tabla 20b.

Con respecto a las opciones de tratamiento médico, no existen estudios al respecto que hayan comparado la superioridad de un IBP sobre otro en la ERGE refractaria.⁵ Por otro lado, se ha explorado si el uso de procinéticos (como la mosaprida, la domperidona o la prucaloprida) pueden ser de utilidad; sin embargo, no se ha demostrado su eficacia. Aunque se ha descrito que los medicamentos que actúan sobre las relajaciones transitorias del EEI (RTEEI) (como, por ejemplo, el baclofeno y el lesogaberan) pueden ser útiles en los pacientes con ERGE refractaria, la presencia de efectos secundarios importantes limita su uso y recomendación.⁵

Con respecto al tratamiento quirúrgico, la evidencia muestra que la funduplicatura puede ser útil en casos bien seleccionados. En el primer estudio, Frazzoni M. y col. evaluaron a 80 pacientes con síntomas de ERGE refractaria en pacientes con ERNE y demostraron que la asociación sintomática positiva durante la MII-pH permite detectar un mayor número de pacientes que el solo análisis individual de los síntomas con la pH-metría (65% vs. 47,5%, $p = 0,038$, RR 1,37). En este estudio, resultó también interesante el hecho de que los pacientes con MII-pH positiva tuvieron una mayor prevalencia de hernia hiatal e hipotensión del EEI que los pacientes con pirosis funcional.²⁵³ Estos hallazgos podrían sugerir la posibilidad de un tratamiento quirúrgico para este grupo de pacientes. En el segundo estudio, el mismo grupo de autores evaluó en 38 pacientes con ERGE refractaria si la MII-pH podía identificar a aquellos que podrían beneficiarse de una funduplicatura laparoscópica.²⁵⁴ En un seguimiento a 3 años, los autores encontraron que

Tabla 20a.

Pregunta 20a: En pacientes con ERGE confirmada refractaria a IBP, ¿cuál es el aporte adicional de la pH-impedanciometría intraterapéutica por sobre la pH-metría convencional en términos de cambio en la conducta terapéutica?

Sensibilidad	0,93 (95% IC: 0,66 a 1,00)	Prevalencias	15%
Especificidad	0,40 (95% IC: 0,21 a 0,61)		

Desenlace	Nº de estudios (Nº de pacientes)	Diseño del estudio	Factores que pueden disminuir la certeza de la evidencia					Efecto por 1000 pacientes testeados	QoE de precisión del test
			Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de la publicación	Probabilidad pretest de 15%	
Verdaderos positivos (pacientes con ERGE DX)	1 estudio (251) 14 pacientes	Estudios de tipo cohorte y caso-control	serio ^a	no es serio	serio ^b	no es serio	no es serio	140 (99 a 150)	⊕ ⊕ ○ ○ Baja
Falsos negativos (pacientes incorrectamente clasificados de no tener ERGE DX)								10 (0 a 51)	
Verdaderos negativos (pacientes sin ERGE DX)	1 estudio 25 pacientes	Estudios de tipo cohorte y caso-control	serio ^a	no es serio	serio ^b	no es serio	no es serio	340 (179 a 519)	⊕ ⊕ ○ ○ Baja
Falsos positivos (pacientes clasificados incorrectamente como ERGE DX)								510 (331 a 671)	

Explicaciones

- a. Los resultados de la prueba índice se interpretaron con conocimiento de los resultados del estándar de referencia; los resultados del estándar de referencia se interpretaron con conocimiento de los resultados de la prueba índice.
- b. Un estudio con bajo n de pacientes.

el 89% (34/38) de los pacientes refirieron mejoría posterior a la cirugía. Los criterios asociados a la respuesta terapéutica fueron la presencia preoperatoria de un IS/

SAP positivo en la MII-pH ON IBP, un TEA anormal y un número anormal de reflujos totales. Recientemente, Spechler y col. publicaron un ensayo

clínico controlado que comparó el tratamiento médico contra el quirúrgico en verdaderos pacientes con ERGE refractaria verdadera/confirmada. Estos pacientes fueron aleatorizados a recibir tratamiento quirúrgico (funduplicatura de Nissen laparoscópica), tratamiento médico activo (omeprazol más baclofeno, con desipramina añadida según los síntomas) o tratamiento médico de control (omeprazol más placebo). El resultado primario fue el éxito del tratamiento, definido como una disminución al año del 50% o más en la puntuación de calidad de vida relacionada con la salud de la ERGE (rango 0 a 50, donde las puntuaciones más altas indican peores síntomas). De un total de 78 pacientes, el éxito con cirugía (18 de 27 pacientes, 67 %) fue significativamente superior al del tratamiento médico activo (7 de 25 pacientes, 28%; $p = 0,007$) o al del tratamiento médico de control (3 de 26 pacientes, 12%, $p < 0,001$). Los autores concluyeron que, en este grupo altamente

seleccionado de pacientes, la cirugía es superior al tratamiento médico.²⁰⁶

También recientemente, en una colaboración multicéntrica en la que de forma retrospectiva se analizaron los registros de pacientes con síntomas persistentes de reflujo a pesar de la doble dosis de IBP, se demostró que tener una MII-pH ON IBP anormal permite que se tome la decisión de intensificar el tratamiento e, incluso, de considerar la cirugía, particularmente en la ERGE con regurgitación predominante.¹⁷¹

El grupo de expertos considera, con un acuerdo del 100%, que, en este subgrupo de pacientes en los que se llega a esta instancia en la evaluación, la MII-pH es el mejor método para definir la conducta a seguir, ya que ayuda a entender el porqué de la falla del IBP. Además, si el paciente tiene un número importante de episodios de reflujo, ayuda a definir una ulterior conducta quirúrgica.

Tabla 20b

Pregunta 20b: En pacientes con ERGE confirmada refractaria a IBP, ¿cuál es el aporte adicional de la pH-impedanciometría intraterapéutica por sobre la pH-metría convencional en términos de cambio en la conducta terapéutica?

Evaluación de certeza							N.º de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
N.º de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	SAP+SI + Antes cx	SAP o SI + Después de cx	Relativo (95% IC)	Absoluto (95% IC)		
Hallazgo de pirosis refractaria (SAP+SI + vs SAP o SI +)												
1 (253)	estudios de tipo cohorte y caso-control	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	52/80 (65,0%)	38/80 (47,5%)	RR 1,37 (1,03 a 1,81)	176 más por 1.000 (de 14 más a 385 más)	⊕⊕○○	BAJA CRÍTICO
Hallazgos patológicos funduplicatura en pacientes SAP+SI +												
1 (254)	estudios de tipo cohorte y caso-control	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	24/38 (63,2%)	2/38 (5,3%)	RR 12,00 (3,05 a 47,25)	579 más por 1.000 (de 108 más a 1000 más)	⊕⊕○○	BAJA CRÍTICO

IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgo.

Explicaciones

a. Los resultados de la prueba índice se interpretaron con conocimiento de los resultados del estándar de referencia; los resultados del estándar de referencia se interpretaron con conocimiento de los resultados de la prueba índice.

b. Un solo estudio incluido en esta comparación. Bajo n de pacientes o eventos encontrados.

21. En pacientes con pirosis refractaria a IBP (ERGE no confirmada), ¿se recomienda la pH-impedanciometría (MII-pH) OFF IBP por sobre la pH-metría convencional en términos de cambio en la conducta terapéutica?

Calidad de la evidencia: BAJA ⊕⊕○○

Fuerza de recomendación: DÉBIL A FAVOR

Si consideramos al grupo de pacientes que tienen “síntomas refractarios” de reflujo (asociados o no a ERGE), es indispensable tener un marcador objetivo que permita establecer la presencia de ERGE y la relación de los síntomas con el TEA anormal.⁵ En este sentido, es indudable que la presencia de erosiones (en especial las esofagitis grados C-D de LA) en un estudio endoscópico confirma el diagnóstico de ERGE. En aquellos pacientes con una endoscopia negativa, la medición del TEA y su asociación sintomática es crucial. Esto debe realizarse mediante pH-metría o MII-pH SIN tratamiento (OFF IBP), ya que el objetivo es confirmar la ERGE. Esta recomendación es clara y está presente en múltiples guías y consensos ya que, además de confirmar la ERGE, permite establecer los diagnósticos de hipersensibilidad esofágica y pirosis funcional.^{5, 6, 72}

Para la confección de la pregunta PICO, se tomó como población a los pacientes con pirosis refractaria a IBP, ERGE que no haya sido confirmada a través de EGD (ERNE, esofagitis LA A y B), como intervención la MII-pH OFF IBP, como comparador la pH-metría y como desenlace el cambio en la conducta terapéutica.

Es importante determinar cuál es la evidencia con respecto al uso de la MII-pH sobre la pH-metría convencional y cuál es su impacto en la conducta terapéutica. La evidencia al respecto se presenta en la Tabla 21. En la síntesis cuantitativa, se incluyó un solo estudio, que evidencia que la MII-pH OFF IBP detecta cambios en la conducta terapéutica (mayor rédito diagnóstico) más frecuentemente que la pH-metría convencional, con un RR de 1,31 (95% IC 1,02 a 1,70).

Bredenoord A. J. y col. realizaron un estudio con el objetivo de comparar el rendimiento del análisis de la asociación síntoma-reflujo entre pH-metría convencional y MII-pH. Para esto, estudiaron a 60 pacientes con síntomas de ERGE y se evaluaron once tipos de reflujo basados en combinaciones de la magnitud de la caída del pH, el nadir del pH y la naturaleza del reflujo (gas y líquido) en trazados de impedancia. Para cada tipo de reflujo, evaluaron el IS y la SAP. Los autores encontraron que la proporción de pacientes con SAP positiva (≥ 95,0%) varió entre 62,5% y 77,1%, dependiendo de la definición de episodios de reflujo. Cuando se usaron los parámetros de pH e impedancia para identificar el reflujo, una mayor proporción de pacientes tuvo una SAP positiva que con pH solo (77,1% vs. 66,7%, *p* < 0,05). Los autores concluyeron que la monitorización con MII-pH debe realizarse preferentemente después de la interrupción del tratamiento con IBP, en comparación con solo pH-metría, porque este enfoque parece ofrecer la mejor oportunidad para evaluar una relación entre los síntomas y el reflujo.²⁵⁵

Tabla 21

Pregunta 21: En pacientes con pirosis refractaria a IBP, ¿cuál es el aporte adicional de la pH-impedanciometría OFF IBP por sobre la pH-metría convencional en términos de cambio en la conducta terapéutica?

Evaluación de certeza							N.º de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
N.º de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	pH-impedanciometría	pH-metría	Relativo (95% IC)	Absoluto (95% IC)		
1 (255)	estudios de tipo cohorte y caso-control	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	46/60 (76,7%)	35/60 (58,3%)	RR 1,31 (1,02 a 1,70)	181 más por 1.000 (de 12 más a 408 más)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO

IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgo.

Explicaciones

a. Los resultados de la prueba índice se interpretaron con conocimiento de los resultados del estándar de referencia; los resultados del estándar de referencia se interpretaron con conocimiento de los resultados de la prueba índice.

b. Un solo estudio incluido en esta comparación.

Al igual que lo planteado en la pregunta 20, poder definir el subgrupo de pacientes debería asociarse con un cambio en la conducta terapéutica. Sin embargo, la evidencia al respecto es escasa y limitada.

El panel de expertos considera, con un acuerdo del 93%, que la MII-pH es un método más adecuado en comparación con la pH-metría convencional en el caso que se considere un cambio en la conducta terapéutica, a pesar de que la evidencia es escasa y de baja calidad.

22. En pacientes con regurgitación refractaria a IBP, ¿se recomienda la realización de pH-impedanciometría (MII-pH) ante la sospecha de rumiación como confundidor de la ERGE?

Calidad de la evidencia: BAJA ⊕⊕○○

Fuerza de recomendación: DÉBIL EN CONTRA

Hasta un 40% de los pacientes con síntomas sospechosos de ERGE no responden, o lo hacen parcialmente, a la terapia con IBP.⁵ La regurgitación posprandial persistente puede encontrarse en hasta un 40% de los pacientes con sospecha de ERGE que no responden a IBP. Una vez confirmada la ERGE, hasta un 20% de estos pacientes pueden tener un síndrome de rumiación posprandial.²⁵⁶ Dado que la distinción clínica de regurgitación pospran-

dial y rumiación suele ser muy difícil, surge la necesidad de un método objetivo.

El síndrome de rumiación es un desorden funcional gastrointestinal de etiología desconocida, caracterizado por la regurgitación hacia la boca, muchas veces repetitiva, de la comida recientemente ingerida, en ausencia de anomalías estructurales.²⁵⁷ Los episodios de rumiación han sido demostrados y caracterizados mediante diferentes estudios funcionales, siendo la manometría esofágica de alta resolución combinada con impedanciometría (HRM-IMP) uno de los métodos más utilizados actualmente.²⁵⁸

En la evaluación de los pacientes con síntomas sospechosos de ERGE refractarios al tratamiento con IBP, suele utilizarse la MII-pH para confirmar o descartar la ERGE y para caracterizar los distintos fenotipos. Nos preguntamos qué papel cumple este método en la identificación de episodios de rumiación.

Para la confección de la pregunta PICO, se tomó como población a pacientes con regurgitación refractaria a IBP, como intervención la MII-pH, como comparador la HRM-IMP con protocolo posprandial y como desenlace el diagnóstico de rumiación.

En la síntesis cuantitativa de esta pregunta (Tabla 22),

Tabla 22

Pregunta 22: En pacientes con síntomas refractarios a IBP, ¿debemos considerar la realización de impedanciometría/ph (vs. no hacerla) ante la sospecha de rumiación como confundidores de la ERGE?

Evaluación de certeza							N.º de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
N.º de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Rumiación (HRM)	Control sano	Relativo (95% IC)	Absoluto (95% IC)		
Episodios de reflujo total												
1 (256)	estudios de tipo cohorte y caso-control	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	12	14	-	MD 64 (30,76 a 97,24)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
Exposición de bolo												
1 (256)	estudios de tipo cohorte y caso-control	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	12	14	-	MD 3,7 (2,76 a 4,65)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO

IC: intervalo de confianza; MD: diferencia media.

Explicaciones

a. Los resultados de la prueba índice se interpretaron con conocimiento de los resultados del estándar de referencia; los resultados del estándar de referencia se interpretaron con conocimiento de los resultados de la prueba índice.

b. Bajo n de pacientes o eventos encontrados. Un solo estudio incluido en esta comparación.

se incluyó solamente un estudio con bajo número de pacientes, en donde inicialmente se identificó un patrón de rumiación (score de rumiación) en la MII-pH en quienes tenían confirmación de esta mediante HRM-IMP con protocolo posprandial, para luego aplicarlo en pacientes con síntomas de ERGE que no responden al tratamiento con IBP, con la finalidad de diagnosticar rumiación. El score de rumiación propuesto (0 a 2 puntos) tiene en cuenta el número de reflujos no ácidos posprandiales por hora (*cutoff* 3/hora: 1 punto) y el IS posprandial con regurgitación (*cutoff* 60%: 1 punto). En el trabajo analizado, se consideró que los pacientes presentaban rumiación con un score de 1 o 2 puntos. De esta manera, si este arroja 1 punto, puede diagnosticarse rumiación con una sensibilidad del 91,7% y una especificidad del 78,6%. Un score de 2 puntos provee una alta especificidad (93%), pero con una baja sensibilidad diagnóstica (58%).

Además, los datos cuantitativos de este estudio muestran que los pacientes con rumiación presentaron más frecuentemente episodios de reflujo respecto de los controles sanos (diferencia media de 64, IC 95% 30,76-97,24). De forma similar, la exposición del bolo fue mayor en los pacientes que presentaron rumiación, en comparación con los controles sanos (diferencia media de 3,7 IC 95% 2,75-4,66).

La utilización de la MII-pH, si bien no constituye el método diagnóstico de elección para la rumiación, podría orientarnos en su identificación con una adecuada precisión, sobre todo, en aquellos pacientes con alta sospecha clínica y que presentan regurgitación posprandial como síntoma principal.

El panel de expertos considera, con un acuerdo del 80%, que, en la actualidad, el patrón de oro para el diagnóstico del síndrome de rumiación lo constituye la HRM-IMP con protocolo posprandial. No hay suficiente evidencia para utilizar con confianza el score que surge de la MII-pH para el diagnóstico de esta entidad.

23. En pacientes con síntomas de ERGE refractaria a IBP y eructos frecuentes, ¿se recomienda la realización de impedanciometría/pH (MII-pH) ante la sospecha de eructos supragástricos como confundidores de la ERGE?

Calidad de la evidencia: BAJA ⊕⊕○○

Fuerza de recomendación: FUERTE A FAVOR

El eructo se define como el escape audible de aire desde el esófago o el estómago hacia la faringe.²⁵⁹ Si bien todos los sujetos sanos presentan eructos, estos se consideran molestos cuando se convierten en excesivos y/o desencadenan síntomas de reflujo.²⁶⁰ Se han identificado dos tipos de eructos: los eructos gástricos (EG) y los eructos supragástricos (ESG). Los EG son un fenómeno fisiológico

y constituyen el mecanismo reflejo que previene la acumulación excesiva de gas en el estómago y su pasaje al duodeno. Durante cada deglución, una pequeña cantidad de aire es ingerida. La acumulación de aire causa distensión del estómago proximal, lo cual, mediante un reflejo vagal, resulta en una RTEEI. A través de esta RTEEI, el aire es venteadado fuera del estómago. En este caso, la dirección del aire es retrógrada, es decir, desde el estómago hacia el esófago, para luego pasar a la faringe y ser expulsado.²⁶¹ A diferencia de este último, los ESG se consideran un trastorno de la conducta. En este caso, el paciente succiona el aire, que rápidamente es llevado al esófago y es seguido de su rápida expulsión. Este mecanismo de succión se genera como consecuencia de una contracción brusca y voluntaria del diafragma.²⁶²

Una correcta historia clínica a menudo puede orientarnos en la identificación del tipo de eructo. No obstante, la monitorización con MII-pH de 24 horas es la modalidad diagnóstica de elección, ya que proporciona la evidencia objetiva del sentido del movimiento del gas en el esófago, así como su eventual relación con el reflujo y los síntomas del paciente.⁵ De esta manera, en la MII-pH el ESG presenta un patrón típico que se caracteriza por una entrada rápida de aire, que se observa como un aumento anterógrado de la impedancia (mayor a 1000 Ohms), seguida inmediatamente por una expulsión retrógrada del aire, que se evidencia como un retorno de la impedancia a la línea de base.

Se ha postulado que los ESG en forma excesiva constituyen una causa importante de refractariedad al tratamiento con IBP en los pacientes con ERGE.^{258,260,262} Los mecanismos propuestos por los cuales los ESG se vinculan con los síntomas de ERGE serían tanto mediante la capacidad de estos de desencadenar episodios de reflujo como por la distensión esofágica que generan.²⁶³

La prevalencia de ESG en la ERGE es variable. En los pacientes con ERGE confirmada y refractarios al tratamiento con IBP, la prevalencia reportada es del 42%.²⁶⁴ Asimismo, la prevalencia de ESG es variable según el fenotipo de reflujo: 37,7% en la ERNE, 39,7% en el esófago hipersensible y 22% en la pirosis funcional.²⁶⁵

La importancia de la identificación de los ESG radica en que estos constituyen, como dijimos, una causa de refractariedad al tratamiento de la ERGE con IBP. De igual manera, el tratamiento con terapia cognitivo conductual reduce la cantidad de ESG y la exposición ácida asociada a estos.²⁶⁴

En este sentido, nos preguntamos si, en los pacientes con síntomas refractarios a IBP, debe considerarse la realización de MII-pH ante la sospecha de ESG como confundidor de la ERGE.

Para la confección de la pregunta PICO, se tomó como población a pacientes con síntomas de ERGE refractarios a IBP y eructos frecuentes, como intervención la MII-pH, como comparador la pH-C o la pH-CI y como desenlace el diagnóstico de eructos.

En el análisis cuantitativo de esta pregunta (Tabla 23a), se incluyó un estudio con baja calidad de evidencia y bajo número de pacientes, en el que se identificaron

ESG en 50 pacientes con síntomas típicos de ERGE y en 10 voluntarios sanos.²⁶¹ En ambos casos, los pacientes fueron estudiados mediante monitoreo ambulatorio con MII-pH OFF IBP. Los ESG fueron identificados en 24 de los 50 pacientes con síntomas de ERGE, con una incidencia media de 13/24hs (rango intercuartil: 6-52). En 5 de los voluntarios sanos se identificaron ESG con una incidencia de 2/24hs (rango intercuartil: 1-6). Por

Tabla 23a.

Pregunta 23a: En pacientes con síntomas refractarios a IBP, ¿debemos considerar la realización de impedanciometría/ ph ante la sospecha de eructos supragástricos como confundidores de la ERGE?

Sensibilidad	0,60 (95% IC: 0,39 a 0,79)	Prevalencias	15%
Especificidad	0,64 (95% IC: 0,43 a 0,82)		

Desenlace	Nº de estudios (Nº de pacientes)	Diseño del estudio	Factores que pueden disminuir la certeza de la evidencia					Efecto por 1000 pacientes testeados	QoE de precisión del test
			Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de la publicación		
Verdaderos positivos (pacientes con ERGE)	1 estudio (261) 25 pacientes	Estudios de tipo cohorte y caso-control	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	90 (59 a 119)	⊕⊕○○ Baja
Falsos negativos (pacientes incorrectamente clasificados de no tener ERGE)								60 (31 a 91)	
Verdaderos negativos (pacientes sin ERGE)	1 estudio 25 pacientes	Estudios de tipo cohorte y caso-control	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	544 (366 a 697)	⊕⊕○○ Baja
Falsos positivos (pacientes clasificados incorrectamente como ERGE)								306 (153 a 484)	

Explicaciones

a. Los resultados de la prueba índice se interpretaron con conocimiento de los resultados del estándar de referencia; los resultados del estándar de referencia se interpretaron con conocimiento de los resultados de la prueba índice. P de referencia pH-metría.

b. Un solo estudio con bajo n de pacientes.

lo tanto, se deduce que la incidencia de ESG es mayor en los pacientes con síntomas de ERGE que en los controles. En este estudio, se observó que el 48% de los pacientes con síntomas de ERGE presentan ESG con una asociación temporal con los eventos de reflujo, la mayoría dentro del segundo previo al inicio del episodio de reflujo (30%). Con menor frecuencia, es posible observar ESG durante el episodio de reflujo (18%). El 52% restante de los ESG en estos pacientes no se asociaron con episodios de reflujo. Además, los ESG preceden tanto a los reflujo ácidos como a los no ácidos. Los episodios de reflujo asociados a ESG no difieren de los que no se asocian a ESG en términos de extensión proximal, tiempo de clearance de volumen o de ácido y nadir de pH. En cuanto a la expresión clínica en términos de síntomas típicos de ERGE, los episodios de reflujo asociados a ESG no difieren de aquellos no asociados.

Por otro lado, 25 de los 50 pacientes con síntomas de ERGE reportaron eructos como un síntoma molesto, habiéndose encontrado ESG en 15 de estos pacientes, mientras que en los otros 25 pacientes que no reportaron al eructo como molesto se encontró ESG solamente en 9 pacientes.

Si bien este trabajo de Hemmink no alcanza a responder la pregunta PICO en cuestión, debido a que no se trata de una población con síntomas de ERGE refractarios al tratamiento con IBP, explicaría a través de dos tablas cuestiones relacionadas con esta.

En primer término, la Tabla 23a evalúa la capacidad de la MII-pH para discriminar al eructo (supragástrico) percibido como molesto por el paciente en el contexto de síntomas de ERGE, con una sensibilidad del 60% y una especificidad del 64%.

Por otro lado, la Tabla 23b demuestra que, al identificar a 2 grupos de pacientes con síntomas típicos de ERGE (pirosis, dolor de pecho y regurgitación), que fueron divididos según la presencia de ESG positivos (ESG+) o negativos (ESG-) por medio de MII-pH, la exposición ácida entre ambos grupos (mayor para el grupo ESG+) no mostró diferencias estadísticamente significativas. De esta forma, podría decirse, indirectamente, que la presencia de ESG no se asocia a una mayor exposición ácida, como posible causa de ERGE refractaria, en comparación con los SGB.

En conclusión, puede afirmarse que la realización de MII-pH en pacientes con síntomas de ERGE refractarios a IBP permite confirmar la presencia de ESG objetivamente, y que es de esperar encontrar en este grupo más cantidad de ESG que en los controles, sin diferencias significativas en la exposición ácida esofágica.

El panel de expertos considera, con un acuerdo del 93%, que la MII-pH es un método adecuado a considerar en pacientes con eructos frecuentes y síntomas de ERGE refractarios a IBP. Este método sería costo efectivo en esta población y, además, tiene una utilidad en relación con el cambio en la conducta terapéutica.

Tabla 23b

Pregunta 23b: En pacientes con síntomas refractarios a IBP, ¿debemos considerar la realización de impedanciometría/ph ante la sospecha de eructos supragástricos como confundidores de la ERGE?

Población: con ERGE.
Intervención: ERGE SGB+.
Comparación: en SRGE SGB.
Outcomes: exposición ácida.

N.º de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Evaluación de certeza				Otras consideraciones	N.º de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
			Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	ERGE SGB+		ERGE SGB-	Relativo (95% IC)	Absoluto (95% IC)			
1 (261)	estudios de tipo cohorte y caso-control	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	1/24 (4,2%)	1/26 (3,8%)	RR 1,08 (0,07 a 16,38)	3 más por 1.000 (de 36 menos a 592 más)	⊕⊕○○	BAJA	CRÍTICO

IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgo.

Explicaciones

a. Un solo estudio incluido en esta comparación.

b. Bajo número de eventos detectados.

Agradecimientos. Los autores desean agradecer al Dr. Juan P. Stefanolo por su valiosa contribución con la selección de estudios incluidos y juicio de calidad de los datos.

Además, agradecemos a la Sociedad Argentina de Gastroenterología - SAGE (presidente Dr. Alfredo Currás) por permitirnos realizar el meeting de votación en sus instalaciones y por su compromiso con la difusión del documento.

Agradecemos también a la OPGE (presidente Dr. Arnoldo Riquelme) por su compromiso con la difusión del documento.

Propiedad intelectual. Los autores declaran que los datos, las tablas y las figuras presentes en el manuscrito son originales y fueron realizados en sus instituciones pertenecientes.

Financiamiento. Se obtuvo financiamiento parcial de parte de Medtronic para la realización de este consenso. La empresa brindó apoyo logístico para organizar las reuniones del grupo de expertos. La empresa no influyó ni tuvo ninguna participación en el desarrollo de las preguntas, la búsqueda bibliográfica, el análisis de los datos, el proceso de votación, las recomendaciones finales o la preparación del manuscrito que describe el consenso. Además, este consenso se ha realizado con completa independencia editorial.

Conflictos de interés. Los conflictos de interés de los expertos se enumeran a continuación.

JAO: declara haber participado como consultor o disertante y haber recibido un grant de la empresa Medtronic.

JEP: declara haber participado como speaker y consultor y haber recibido un grant para investigación por parte de Medtronic. Además, refiere poseer propiedad intelectual e intereses comerciales con Medtronic.

MMP: declara haber recibido un grant de Medtronic.

MAVD: declara no tener conflictos de interés.

JMRT: declara no tener conflictos de interés.

MG: declara haber participado como consultor o disertante de la empresa Medtronic.

AH: declara no tener conflictos de interés.

LRVG: declara no tener conflictos de interés.

HPL: declara no tener conflictos de interés.

GD: declara no tener conflictos de interés.

EV: declara no tener conflictos de interés.

MMR: declara no tener conflictos de interés.

LFPO: declara no tener conflictos de interés.

DC: declara no tener conflictos de interés.

MV: declara haber recibido apoyo no monetario en equipamiento e instalaciones y haber participado como consultor de las empresas Medtronic y Diversatek.

Aviso de derechos de autor



© 2022 Acta Gastroenterológica Latinoamericana. Este es un artículo de acceso abierto publicado bajo los términos de la Licencia Creative Commons Attribution (CC BY-NC-SA 4.0), la cual permite el uso, la distribución y la reproducción de forma no comercial, siempre que se cite al autor y la fuente original.

Cite este artículo como: Olmos J A, Pandolfino J E, Piskorz M M y col. Consenso latinoamericano de diagnóstico de la enfermedad por reflujo gastroesofágico. Acta Gastroenterol Latinoam. 2022;52(2):175-240. <https://doi.org/10.52787/agl.v52i2.210>

Referencias

- Chiocca JC, Olmos JA, Salis GB, Soifer LO, Higa R, Marcolongo M, et al. Prevalence, clinical spectrum and atypical symptoms of gastro-oesophageal reflux in Argentina: a nationwide population-based study. Aliment Pharmacol Ther. 2005;22(4):331-42.
- El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. Gut. 2014;63(6):871-80.
- Páramo-Hernández DB, Albis R, Galiano MT, de Molano B, Rincón R, Pineda-Ovalle LF, et al. Prevalencia de síntomas del reflujo gastroesofágico y factores asociados: una encuesta poblacional en las principales ciudades de Colombia. Revista colombiana de Gastroenterología. 2016;31(4):337-46.
- Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R, the Global Consensus Group. The Montreal Definition and Classification of Gastroesophageal Reflux Disease: A Global Evidence-Based Consensus [Internet]. The American Journal of Gastroenterology. 2006;101:1900-20. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x>
- Zerbib F, Bredenoord AJ, Fass R, Kahrilas PJ, Roman S, Savarino E, et al. ESNM/ANMS consensus paper: Diagnosis and management of refractory gastro-esophageal reflux disease. Neurogastroenterol Motil. 2021;33(4):e14075.
- Yadlapati R, Gyawali CP, Pandolfino JE. Personalized Approach to the Evaluation and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. Clin Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2022 Feb 2. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2022.01.025>
- Hoff DAL, McMahon B, Gregersen H. Esophageal multimodal stimulation and sensation [Internet]. Annals of the New York Academy of Sciences. 2018;1434:210-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/nyas.13730>
- Ustaoglu A, Woodland P. Esophageal afferent innervation and its role in gastro-esophageal reflux disease symptoms. Curr Opin Gastroenterol. 2021;37(4):372-7.
- Lacy BE, Weiser K, Chertoff J, Fass R, Pandolfino JE, Richter JE, et al. The Diagnosis of Gastroesophageal Reflux Disease [Internet]. The American Journal of Medicine. 2010;123:583-92. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2010.01.007>

10. Wiener GJ, Morgan TM, Copper JB, Castell DO, Sinclair JW, Richter JE. Ambulatory 24-hour esophageal pH monitoring. *Dig Dis Sci.* 1988;33(9):1127-33.
11. de Bortoli N, Martinucci I, Savarino E, Bellini M, Bredenoord AJ, Franchi R, *et al.* Proton pump inhibitor responders who are not confirmed as GERD patients with impedance and pH monitoring: who are they? *Neurogastroenterol Motil.* 2014;26(1):28-35.
12. Wang AJ, Wang H, Xu L, Lv NH, He XX, Hong JB, *et al.* Predictors of clinical response of acid suppression in Chinese patients with gastroesophageal reflux disease. *Dig Liver Dis.* 2013;45(4):296-300.
13. Ribolsi M, Savarino E, De Bortoli N, Balestrieri P, Furnari M, Martinucci I, *et al.* Reflux pattern and role of impedance-pH variables in predicting PPI response in patients with suspected GERD-related chronic cough. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;40(8):966-73.
14. Francis DO, Goutte M, Slaughter JC, Garrett CG, Hagaman D, Holzman MD, *et al.* Traditional reflux parameters and not impedance monitoring predict outcome after fundoplication in extraesophageal reflux. *Laryngoscope.* 2011;121(9):1902-9.
15. Patel A, Sayuk GS, Gyawali CP. Acid-based parameters on pH-impedance testing predict symptom improvement with medical management better than impedance parameters. *Am J Gastroenterol.* 2014;109(6):836-44.
16. Patel A, Sayuk GS, Gyawali CP. Parameters on esophageal pH-impedance monitoring that predict outcomes of patients with gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(5):884-91.
17. Gyawali CP, Prakash Gyawali C, Kahrilas PJ, Savarino E, Zerbib F, Mion F, *et al.* Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus [Internet]. *Gut.* 2018;67:1351-62. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314722>
18. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev.* 2016;5(1):210.
19. Collaboration C. Review Manager (RevMan) [Computer Program] Version 5.2. 3, The Nordic Cochrane Centre, Copenhagen, 2012. *Health Psychol Rev.* 2014;17.
20. GRADEpro GDT. GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University, 2015 (developed by Evidence Prime, Inc.). Disponible en: gradepro.org; Evidence Prime, Inc;
21. Ciapponi A. QUADAS-2: instrumento para la evaluación de la calidad de estudios de precisión diagnóstica. *Evidencia, actualización en la práctica ambulatoria* [Internet]. 2015;18(1). Disponible en: <https://www.evidencia.org/index.php/Evidencia/article/view/6341>
22. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement [Internet]. *PLoS Medicine.* 2009;6:e1000097. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>
23. Blokdyk G. *Zoom Software a Complete Guide - 2020 Edition.* Emereo Pty Limited; 2020. 306 p.
24. Numans ME, Lau J, de Wit NJ, Bonis PA. Short-term treatment with proton-pump inhibitors as a test for gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis of diagnostic test characteristics. *Ann Intern Med.* 2004;140(7):518-27.
25. Jonasson C, Wernersson B, Hoff DAL, Hatlebakk JG. Validation of the GerdQ questionnaire for the diagnosis of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;37(5):564-72.
26. Dent J, Vakil N, Jones R, Bytzer P, Schöning U, Halling K, *et al.* Accuracy of the diagnosis of GORD by questionnaire, physicians and a trial of proton pump inhibitor treatment: the Diamond Study. *Gut.* 2010;59(6):714-21.
27. Bai Y, Du Y, Zou D, Jin Z, Zhan X, Li ZS, *et al.* Gastroesophageal Reflux Disease Questionnaire (GerdQ) in real-world practice: a national multicenter survey on 8065 patients. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013;28(4):626-31.
28. Jones R, Junghard O, Dent J, Vakil N, Halling K, Wernersson B, *et al.* Development of the GerdQ, a tool for the diagnosis and management of gastro-oesophageal reflux disease in primary care [Internet]. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* 2009;30:1030-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2009.04142.x>
29. Lacy BE, Chehade R, Crowell MD. A Prospective Study to Compare a Symptom-Based Reflux Disease Questionnaire to 48-h Wireless pH Monitoring for the Identification of Gastroesophageal Reflux (revised 2-26-11) [Internet]. *American Journal of Gastroenterology.* 2011;106:1604-11. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2011.180>
30. Suzuki H, Matsuzaki J, Okada S, Hirata K, Fukuhara S, Hibi T. Validation of the GerdQ questionnaire for the management of gastro-oesophageal reflux disease in Japan. *United European Gastroenterol J.* 2013;1(3):175-83.
31. Zaika S, Paliy I, Chernobrovyi V, Ksenchyn OO. The study and comparative analysis of GerdQ and GSRS Questionnaires on gastroesophageal reflux disease diagnostics. *Prz Gastroenterol.* 2020;15(4):323-9.
32. Zavala-Gonzales MA, Azamar-Jacome AA, Meixueiro-Daza A, de la Medina AR, Job RHJ, Roesch-Dietlen F, *et al.* Validation and Diagnostic Usefulness of Gastroesophageal Reflux Disease Questionnaire in a Primary Care Level in Mexico [Internet]. *Journal of Neurogastroenterology and Motility.* 2014;20:475-82. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5056/jnm14014>
33. Zhou LY, Wang Y, Lu JJ, Lin L, Cui RL, Zhang HJ, *et al.* Accuracy of diagnosing gastroesophageal reflux disease by GerdQ, esophageal impedance monitoring and histology [Internet]. *Journal of Digestive Diseases.* 2014;15:230-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/1751-2980.12135>
34. Gyawali CP, Fass R. Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology.* 2018;154(2):302-18.
35. Vela MF, Camacho-Lobato L, Srinivasan R, Tutuian R, Katz PO, Castell DO. Simultaneous intraesophageal impedance and pH measurement of acid and nonacid gastroesophageal reflux: effect of omeprazole. *Gastroenterology.* 2001;120(7):1599-606.
36. Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF, Hiltz SW, Black E, Modlin IM, *et al.* American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology.* 2008;135(4):1383-91, 1391.e1-5.
37. Fass R, Ofman JJ, Gralnek IM, Johnson C, Camargo E, Sampliner RE, *et al.* Clinical and economic assessment of the omeprazole test in patients with symptoms suggestive of gastroesophageal reflux disease. *Arch Intern Med.* 1999;159(18):2161-8.
38. Weijenborg PW, Cremonini F, Smout AJP, Bredenoord AJ. PPI therapy is equally effective in well-defined non-erosive reflux disease and in reflux esophagitis: a meta-analysis [Internet]. *Neurogastroenterology & Motility.* 2012;24:747-e350. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2982.2012.01888.x>

39. Khan M, Santana J, Donnellan C, Preston C, Moayyedi P. Medical treatments in the short term management of reflux oesophagitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(2):CD003244.
40. Chiba N, De Gara CJ, Wilkinson JM, Hunt RH. Speed of healing and symptom relief in grade II to IV gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. *Gastroenterology.* 1997;112(6):1798-810.
41. Sabesin SM, Berlin RG, Humphries TJ, Bradstreet DC, Walton-Bowen KL, Zaidi S. Famotidine Relieves Symptoms of Gastroesophageal Reflux Disease and Heals Erosions and Ulcerations: Results of a Multicenter, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Study. *Arch Intern Med.* 1991;151(12):2394-400.
42. Dean BB, Gano AD Jr, Knight K, Ofman JJ, Fass R. Effectiveness of proton pump inhibitors in nonerosive reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004;2(8):656-64.
43. Sigterman KE, van Pinxteren B, Bonis PA, Lau J, Numans ME. Short-term treatment with proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease [Internet]. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2013. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd002095.pub5>
44. Boeckstaens G, El-Serag HB, Smout AJP, Kahrilas PJ. Symptomatic reflux disease: the present, the past and the future [Internet]. *Gut.* 2014;63:1185-93. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2013-306393>
45. Kahrilas PJ, Howden CW, Hughes N. Response of regurgitation to proton pump inhibitor therapy in clinical trials of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(8):1419-25; quiz 1426.
46. Kahrilas PJ, Jonsson A, Denison H, Wernersson B, Hughes N, Howden CW. Regurgitation is less responsive to acid suppression than heartburn in patients with gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10(6):612-9.
47. Aanen MC, Weusten BLA, Numans ME, de Wit NJ, Baron A, Smout AJP. Diagnostic value of the proton pump inhibitor test for gastro-oesophageal reflux disease in primary care [Internet]. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics.* 2006;24:1377-84. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2006.03121.x>
48. Fass R, Achem SR. Noncardiac chest pain: epidemiology, natural course and pathogenesis. *J Neurogastroenterol Motil.* 2011;17(2):110-23.
49. Park SH, Choi JY, Park EJ, Lee JJ, Lee S, Na JO, *et al.* Prevalence of Gastrointestinal Diseases and Treatment Status in Noncardiac Chest Pain Patients. *Korean Circ J.* 2015;45(6):469-72.
50. Bautista J, Fullerton H, Briseno M, Cui H, Fass R. The effect of an empirical trial of high-dose lansoprazole on symptom response of patients with non-cardiac chest pain - a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial [Internet]. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* 2004;19:1123-30. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2004.01941.x>
51. Dekel R, Martinez-Hawthorne SD, Guillen RJ, Fass R. Evaluation of symptom index in identifying gastroesophageal reflux disease-related noncardiac chest pain. *J Clin Gastroenterol.* 2004;38(1):24-9.
52. Dickman R, Emmons S, Cui H, Sewell J, Hernandez D, Esquivel RF, *et al.* The effect of a therapeutic trial of high-dose rabeprazole on symptom response of patients with non-cardiac chest pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial [Internet]. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics.* 2005;22:547-55. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2005.02620.x>
53. Fass R, Brian Fennerty M, Ofman JJ, Galnek IM, Johnson C, Camargo E, *et al.* The clinical and economic value of a short course of omeprazole in patients with noncardiac chest pain [Internet]. *Gastroenterology.* 1998;115:42-9. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0016-5085\(98\)70363-4](http://dx.doi.org/10.1016/s0016-5085(98)70363-4)
54. Kim BJ, Choi SC, Kim JJ, Rhee JC, Rhee PL. Pathological bolus exposure plays a significant role in eliciting non-cardiac chest pain [Internet]. *Journal of Gastroenterology and Hepatology.* 2010;25:1855-60. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1746.2010.06415.x>
55. Kim JH, Sinn DH, Son HJ, Kim JJ, Rhee JC, Rhee PL. Comparison of one-week and two-week empirical trial with a high-dose rabeprazole in non-cardiac chest pain patients. *J Gastroenterol Hepatol.* 2009;24(9):1504-9.
56. Ko SY, Kim SI, Kim JH, Lee JH, Lee KJ, Hong SN, *et al.* Clinically distinct characteristics in patients younger than 40 years old with non-cardiac chest pain. *J Gastroenterol Hepatol.* 2012;27(9):1484-9.
57. Mohd H, Qua CS, Wong CH, Azman W, Goh KL. Non-cardiac chest pain: Prevalence of reflux disease and response to acid suppression in an Asian population [Internet]. *Journal of Gastroenterology and Hepatology.* 2009;24:288-93. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1746.2008.05702.x>
58. Pandak WM, Arezo S, Everett S, Jesse R, DeCosta G, Crofts T, *et al.* Short course of omeprazole: a better first diagnostic approach to noncardiac chest pain than endoscopy, manometry, or 24-hour esophageal pH monitoring. *J Clin Gastroenterol.* 2002;35(4):307-14.
59. Xia HHX, Lai KC, Lam SK, Hu WHC, Wong NYH, Hui WM, *et al.* Symptomatic response to lansoprazole predicts abnormal acid reflux in endoscopy-negative patients with non-cardiac chest pain. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17(3):369-77.
60. Wertli MM, Ruchti KB, Steurer J, Held U. Diagnostic indicators of non-cardiovascular chest pain: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 2013;11:239.
61. Williams JF, Sontag SJ, Schnell T, Leya J. Non-cardiac chest pain: the long-term natural history and comparison with gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(9):2145-52.
62. Kushnir VM, Sayuk GS, Gyawali CP. Abnormal GERD parameters on ambulatory pH monitoring predict therapeutic success in noncardiac chest pain. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(5):1032-8.
63. George N, Abdallah J, Maradey-Romero C, Gerson L, Fass R. Review article: the current treatment of non-cardiac chest pain [Internet]. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* 2016;43:213-39. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/apt.13458>
64. O'Hara J, Stocken DD, Watson GC, Fouweather T, McGlashan J, MacKenzie K, *et al.* Use of proton pump inhibitors to treat persistent throat symptoms: multicentre, double blind, randomised, placebo controlled trial [Internet]. *BMJ.* 2021. P. m4903. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m4903>
65. Vaezi MF, Katzka D, Zerbib F. Extraesophageal Symptoms and Diseases Attributed to GERD: Where is the Pendulum Swinging Now? *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16(7):1018-29.
66. Francis DO, Rymer JA, Slaughter JC, Choksi Y, Jiramongkolchai P, Ogbeide E, *et al.* High economic burden of caring for patients with suspected extraesophageal reflux. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(6):905-11.

67. Metz D, Childs M, Ruiz C, Weinstein G. Pilot study of the oral omeprazole test for reflux laryngitis [Internet]. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery*. 1997;116:41-6. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1016/S0194-59989770350-4>

68. Šiupsinskiene N, Adamonis K. Diagnostic test with omeprazole in patients with posterior laryngitis. *Medicina*. 2003;39(1):47-55.

69. Park W, Hicks DM, Khandwala F, Richter JE, Abelson TI, Milstein C, *et al*. Laryngopharyngeal Reflux: Prospective Cohort Study Evaluating Optimal Dose of Proton-Pump Inhibitor Therapy and Pretherapy Predictors of Response [Internet]. *The Laryngoscope*. 2005;115:1230-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/01.mlg.0000163746.81766.45>

70. Šiupsinskiene N, Adamonis K. Diagnostic test with omeprazole in patients with posterior laryngitis. *Medicina*. 2003;39(1):47-55.

71. Kiljander TO, Harding SM, Field SK, Stein MR, Nelson HS, Ekelund J, *et al*. Effects of esomeprazole 40 mg twice daily on asthma: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(10):1091-7.

72. Katz PO, Dunbar KB, Schnoll-Sussman FH, Greer KB, Yadlapati R, Spechler SJ. ACG Clinical Guideline for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol*. 2022;117(1):27-56.

73. de Bortoli N, Nacci A, Savarino E, Martinucci I, Bellini M, Fattori B, *et al*. How many cases of laryngopharyngeal reflux suspected by laryngoscopy are gastroesophageal reflux disease-related? *World J Gastroenterol*. 2012;18(32):4363-70.

74. Hunt R, Armstrong D, Katelaris P, Afihene M, Bane A, Bhatia S, *et al*. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: GERD Global Perspective on Gastroesophageal Reflux Disease. *J Clin Gastroenterol*. 2017;51(6):467-78.

75. Yadlapati R, Kahrilas PJ, Fox MR, Bredenoord AJ, Prakash Gyawali C, Roman S, *et al*. Esophageal motility disorders on high-resolution manometry: Chicago classification version 4.0[®]. *Neurogastroenterol Motil*. 2021;33(1):e14058.

76. Johnston BT, Troshinsky MB, Castell JA, Castell DO. Comparison of barium radiology with esophageal pH monitoring in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 1996;91(6):1181-5.

77. Serna-Gallegos D, Basseri B, Bairamian V, Pimentel M, Soukiasian HJ. Gastroesophageal reflux reported on esophagram does not correlate with pH monitoring and high-resolution esophageal manometry. *Am Surg*. 2014;80(10):1026-9.

78. Jones MP, Sloan SS, Rabine JC, Ebert CC, Huang CF, Kahrilas PJ. Hiatal hernia size is the dominant determinant of esophagitis presence and severity in gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(6):1711-7.

79. Kahrilas PJ. The role of hiatus hernia in GERD. *Yale J Biol Med*. 1999;72(2-3):101-11.

80. Hill LD, Kozarek RA, Kraemer SJM, Aye RW, Dale Mercer C, Low DE, *et al*. The gastroesophageal flap valve: in vitro and in vivo observations [Internet]. *Gastrointestinal Endoscopy*. 1996;44:541-7. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0016-5107\(96\)70006-8](http://dx.doi.org/10.1016/s0016-5107(96)70006-8)

81. Hill LD, Kozarek RA. The Gastroesophageal Flap Valve [Internet]. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 1999;28:194-7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/00004836-199904000-00002>

82. Johnsson F, Joelsson B, Gudmundsson K, Greiff L. Symptoms and endoscopic findings in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol*. 1987;22(6):714-8.

83. Kim GH, Song GA, Kim TO, Jo HJ, Kim DH, Heo J, *et al*. Endoscopic grading of gastroesophageal flap valve and atrophic gastritis is helpful to predict gastroesophageal reflux. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008;23(2):208-14.

84. Lin BR, Wong JM, Chang MC, Liao CC, Yang PM, Jeng JH, *et al*. Abnormal gastroesophageal flap valve is highly associated with gastroesophageal reflux disease among subjects undergoing routine endoscopy in Taiwan. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006;21(3):556-62.

85. Armstrong D. Endoscopic evaluation of gastro-esophageal reflux disease. *Yale J Biol Med*. 1999;72(2-3):93-100.

86. Lundell LR, Dent J, Bennett JR, Blum AL, Armstrong D, Galimiche JP, *et al*. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut*. 1999;45(2):172-80.

87. Roman S, Gyawali CP, Savarino E, Yadlapati R, Zerbib F, Wu J, *et al*. Ambulatory reflux monitoring for diagnosis of gastro-esophageal reflux disease: Update of the Porto consensus and recommendations from an international consensus group. *Neurogastroenterol Motil*. 2017;29(10):e13067.

88. Savarino E, Zentilin P, Savarino V. NERD: an umbrella term including heterogeneous subpopulations. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10(6):371-80.

89. Poh CH, Gasiorowska A, Navarro-Rodríguez T, Willis MR, Hargadon D, Noelck N, *et al*. Upper GI tract findings in patients with heartburn in whom proton pump inhibitor treatment failed versus those not receiving antireflux treatment. *Gastrointest Endosc*. 2010;71(1):28-34.

90. Akdamar K, Ertan A, Agrawal NM, McMahon FG, Ryan J. Upper gastrointestinal endoscopy in normal asymptomatic volunteers. *Gastrointest Endosc*. 1986;32(2):78-80.

91. Takashima T, Iwakiri R, Sakata Y, Yamaguchi D, Tsuruoka N, Akutagawa K, *et al*. Endoscopic reflux esophagitis and Helicobacter pylori infection in young healthy Japanese volunteers. *Digestion*. 2012;86(1):55-8.

92. Zagari RM, Fuccio L, Wallander MA, Johansson S, Fiocca R, Casanova S, *et al*. Gastro-oesophageal reflux symptoms, oesophagitis and Barrett's oesophagus in the general population: the Loiano-Monghidoro study. *Gut*. 2008;57(10):1354-9.

93. Jobe BA, Richter JE, Hoppo T, Peters JH, Bell R, Dengler WC, *et al*. Preoperative diagnostic workup before antireflux surgery: an evidence and experience-based consensus of the Esophageal Diagnostic Advisory Panel. *J Am Coll Surg*. 2013;217(4):586-97.

94. Book DT, Rhee JS, Toohill RJ, Smith TL. Perspectives in laryngopharyngeal reflux: an international survey. *Laryngoscope* [Internet]. 2002. Disponible en: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1097/00005537-200208000-00014?casa_token=15h16yJMjvoAAAAA:bZBu-XfNXXrP9ofjyRNOEB17VTIyVs4Q0ehranWLCGp4aOJMjHFYHqGNbd_btkZs-K3StInD_ecJEk

95. Reulbach TR, Belafsky PC, Blalock PD, Koufman JA, Postma GN. Occult laryngeal pathology in a community-based cohort. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001;124(4):448-50.

96. Koufman JA, Aviv JE, Casiano RR, Shaw GY. Laryngopharyngeal reflux: position statement of the committee on speech, voice, and swallowing disorders of the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002;127(1):32-5.

97. Altman KW, Stephens RM, Lyttle CS, Weiss KB. Changing impact of gastroesophageal reflux in medical and otolaryngology practice. *Laryngoscope*. 2005;115(7):1145-53.

98. Francis DO, Vaezi MF. Should the Reflex Be Reflux? Throat Symptoms and Alternative Explanations. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(9):1560-6.
99. Barrett CM, Patel D, Vaezi MF. Laryngopharyngeal Reflux and Atypical Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2020;30(2):361-76.
100. Barry DW, Vaezi MF. Laryngopharyngeal reflux: More questions than answers. *Cleve Clin J Med.* 2010;77(5):327-34.
101. Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. The validity and reliability of the reflux finding score (RFS). *Laryngoscope.* 2001;111(8):1313-7.
102. Dhillon VK, Akst LM. How to Approach Laryngopharyngeal Reflux: An Otolaryngology Perspective. *Curr Gastroenterol Rep.* 2016;18(8):44.
103. Vaezi MF, Hicks DM, Abelson TI, Richter JE. Laryngeal signs and symptoms and gastroesophageal reflux disease (GERD): a critical assessment of cause and effect association. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2003;1(5):333-44.
104. Branski RC, Bhattacharyya N, Shapiro J. The reliability of the assessment of endoscopic laryngeal findings associated with laryngopharyngeal reflux disease. *Laryngoscope.* 2002;112(6):1019-24.
105. Chang BA, Danielle MacNeil S, Morrison MD, Lee PK. The Reliability of the Reflux Finding Score Among General Otolaryngologists [Internet]. *Journal of Voice.* 2015;29:572-7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvoice.2014.10.009>
106. Hicks DM, Ours TM, Abelson TI, Vaezi MF, Richter JE. The prevalence of hypopharynx findings associated with gastroesophageal reflux in normal volunteers. *J Voice.* 2002;16(4):564-79.
107. Milstein CF, Charbel S, Hicks DM, Abelson TI, Richter JE, Vaezi MF. Prevalence of laryngeal irritation signs associated with reflux in asymptomatic volunteers: impact of endoscopic technique (rigid vs. flexible laryngoscope). *Laryngoscope.* 2005;115(12):2256-61.
108. Swoger J, Ponsky J, Hicks DM, Richter JE, Abelson TI, Milstein C, *et al.* Surgical fundoplication in laryngopharyngeal reflux unresponsive to aggressive acid suppression: a controlled study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4(4):433-41.
109. Qadeer MA, Phillips CO, Lopez AR, Steward DL, Noordzij JP, Wo JM, *et al.* Proton pump inhibitor therapy for suspected GERD-related chronic laryngitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(11):2646-54.
110. Herbella FAM, Andolfi C, Vigneswaran Y, Patti MG, Pinna BR. Importance of esophageal manometry and pH monitoring for the evaluation of otorhinolaryngologic (ENT) manifestations of GERD. A multicenter study. *J Gastrointest Surg.* 2016;20(10):1673-8.
111. Woo P, Noordzij P, Ross JA. Association of esophageal reflux and globus symptom: comparison of laryngoscopy and 24-hour pH manometry. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1996;115(6):502-7.
112. Fass R, Ofman JJ. Gastroesophageal reflux disease-should we adopt a new conceptual framework? *Am J Gastroenterol.* 2002;97(8):1901-9.
113. Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, Johansson SE, Lind T, Bolling-Sternevald E, *et al.* High prevalence of gastroesophageal reflux symptoms and esophagitis with or without symptoms in the general adult Swedish population: a Kalixanda study report. *Scand J Gastroenterol.* 2005;40(3):275-85.
114. Sharma P, Wani S, Bansal A, Hall S, Puli S, Mathur S, *et al.* A Feasibility Trial of Narrow Band Imaging Endoscopy in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease [Internet]. *Gastroenterology.* 2007;133:454-64. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2007.06.006>
115. Rey JW, Deris N, Marquardt JU, Thomaidis T, Moehler M, Kitzner JM, *et al.* High-definition endoscopy with iScan and Lugol's solution for the detection of inflammation in patients with non-erosive reflux disease: histologic evaluation in comparison with a control group [Internet]. *Diseases of the Esophagus.* 2016;29:185-1. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/dote.12308>
116. Wong WM, Bautista J, Dekel R, Malagon IB, Tuchinsky I, Green C, *et al.* Feasibility and tolerability of transnasal/per-oral placement of the wireless pH capsule vs. traditional 24-h oesophageal pH monitoring--a randomized trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;21(2):155-63.
117. Fass R, Hell R, Sampliner RE, Pulliam G, Graver E, Hartz V, *et al.* Effect of ambulatory 24-hour esophageal pH monitoring on reflux-provoking activities. *Dig Dis Sci.* 1999;44(11):2263-9.
118. Sweis R, Fox M, Anggiansah R, Anggiansah A, Basavaraju K, Canavan R, *et al.* Patient acceptance and clinical impact of Bravo monitoring in patients with previous failed catheter-based studies. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29(6):669-76.
119. Ismail-Beigi F, Horton PF, Pope CE 2nd. Histological consequences of gastroesophageal reflux in man. *Gastroenterology.* 1970;58(2):163-74.
120. Savarino E, Zentilin P, Mastracci L, Dulbecco P, Marabotto E, Gemignani L, *et al.* Microscopic esophagitis distinguishes patients with non-erosive reflux disease from those with functional heartburn. *J Gastroenterol.* 2013;48(4):473-82.
121. Kandulski A, Jechorek D, Caro C, Weigt J, Wex T, Mönkemüller K, *et al.* Histomorphological differentiation of non-erosive reflux disease and functional heartburn in patients with PPI-refractory heartburn. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38(6):643-51.
122. Mastracci L, Spaggiari P, Grillo F, Zentilin P, Dulbecco P, Ceppa P, *et al.* Microscopic esophagitis in gastro-esophageal reflux disease: individual lesions, biopsy sampling, and clinical correlations. *Virchows Arch.* 2009;454(1):31-9.
123. Cui R, Zhang H, Zhou L, Lu J, Xue Y, Wang Y, *et al.* Diagnostic value of dilated intercellular space and histopathologic scores in gastroesophageal reflux disease. *Dis Esophagus.* 2015;28(6):530-7.
124. Bowrey DJ, Williams GT, Clark GWB. Histological changes in the oesophageal squamous mucosa: correlation with ambulatory 24 hour pH monitoring. *J Clin Pathol.* 2003;56(3):205-8.
125. Fiocca R, Mastracci L, Riddell R, Takubo K, Vieth M, Yerian L, *et al.* Development of consensus guidelines for the histologic recognition of microscopic esophagitis in patients with gastroesophageal reflux disease: the Esohisto project. *Hum Pathol.* 2010;41(2):223-31.
126. Schneider NI, Plieschnegger W, Geppert M, Wigglinghaus B, Hoess GM, Eherer A, *et al.* Validation study of the Esohisto consensus guidelines for the recognition of microscopic esophagitis (histoGERD Trial). *Hum Pathol.* 2014;45(5):994-1002.
127. Zentilin P, Savarino V, Mastracci L, Spaggiari P, Dulbecco P, Ceppa P, *et al.* Reassessment of the Diagnostic Value of Histology in Patients with GERD, Using Multiple Biopsy Sites and an Appropriate Control Group [Internet]. *The American Journal of Gastroenterology.* 2005;100:2299-306. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2005.50209.x>

128. Edebo A, Vieth M, Tam W, Bruno M, van Berkel AM, Stolte M, *et al.* Circumferential and axial distribution of esophageal mucosal damage in reflux disease. *Dis Esophagus*. 2007;20(3):232-8.
129. Caviglia R, Ribolsi M, Maggiano N, Gabbriellini AM, Emerenziani S, Guarino MPL, *et al.* Dilated intercellular spaces of esophageal epithelium in nonerosive reflux disease patients with physiological esophageal acid exposure. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(3):543-8.
130. Caviglia R, Ribolsi M, Gentile M, Rabitti C, Emerenziani S, Guarino MPL, *et al.* Dilated intercellular spaces and acid reflux at the distal and proximal oesophagus in patients with non-erosive gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25(5):629-36.
131. Purdy JK, Appelman HD, Golembeski CP, McKenna BJ. Lymphocytic Esophagitis [Internet]. *American Journal of Clinical Pathology*. 2008;130:508-13. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1309/d3pcf6d6yymqrx9a>
132. Katzka DA, Ravi K, Geno DM, Smyrk TC, Iyer PG, Alexander JA, *et al.* Endoscopic Mucosal Impedance Measurements Correlate With Eosinophilia and Dilatation of Intercellular Spaces in Patients With Eosinophilic Esophagitis [Internet]. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2015;13:1242-8.e1. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2014.12.032>
133. Takubo K, Honma N, Aryal G, Sawabe M, Arai T, Tanaka Y, *et al.* Is There a Set of Histologic Changes That Are Invariably Reflux Associated? [Internet]. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2005;129:159-63. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5858/2005-129-159-itasoh>
134. Demir D, Doğanavşargil B, Sarsık B, Sezak M, Tunçyürek M. Is it possible to diagnose infectious oesophagitis without seeing the causative organism? A histopathological study. *Turk J Gastroenterol*. 2014;25(5):481-7.
135. Blevins CH, Dierkhising RA, Geno DM, Johnson ML, Vela MF, Ravi K, *et al.* Obesity and GERD impair esophageal epithelial permeability through 2 distinct mechanisms. *Neurogastroenterol Motil*. 2018;30(10):e13403.
136. Farré R, De Vos R, Geboes K, Verbecke K, Vanden Berghe P, Depoortere I, *et al.* Critical role of stress in increased oesophageal mucosa permeability and dilated intercellular spaces. *Gut*. 2007;56(9):1191-7.
137. Bove M, Vieth M, Dombrowski F, Ny L, Ruth M, Lundell L. Acid Challenge to the Human Esophageal Mucosa: Effects on Epithelial Architecture in Health and Disease [Internet]. *Digestive Diseases and Sciences*. 2005;50:1488-96. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s10620-005-2867-3>
138. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease [Internet]. *American Journal of Gastroenterology*. 2013;108:308-28. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2012.444>
139. Chae S, Richter JE. Wireless 24, 48, and 96 Hour or Impedance or Oropharyngeal Prolonged pH Monitoring: Which Test, When, and Why for GERD? [Internet]. *Current Gastroenterology Reports*. 2018;20. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s11894-018-0659-0>
140. Kessels SJM, Newton SS, Morona JK, Merlin TL. Safety and Efficacy of Wireless pH Monitoring in Patients Suspected of Gastroesophageal Reflux Disease: A Systematic Review. *J Clin Gastroenterol*. 2017;51(9):777-88.
141. Andrews CN, Sadowski DC, Lazarescu A, Williams C, Neshev E, Storr M, *et al.* Unsedated peroral wireless pH capsule placement vs. standard pH testing: a randomized study and cost analysis. *BMC Gastroenterol*. 2012;12:58.
142. Wenner J, Johnsson F, Johansson J, Öberg S. Wireless Esophageal pH Monitoring Is Better Tolerated than the Catheter-Based Technique: Results from a Randomized Cross-Over Trial [Internet]. *The American Journal of Gastroenterology*. 2007;102:239-45. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00939.x>
143. Grigolon A, Bravi I, Cantù P, Conte D, Penagini R. Wireless pH monitoring: Better tolerability and lower impact on daily habits [Internet]. *Digestive and Liver Disease*. 2007;39:720-4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2007.05.011>
144. Bradley AG, Crowell MD, DiBaise JK, Kim HJ, Burdick GE, Fleischer DE, *et al.* Comparison of the impact of wireless versus catheter-based pH-metry on daily activities and study-related symptoms. *J Clin Gastroenterol*. 2011;45(2):100-6.
145. Schneider JH, Kramer KM, Königsrainer A, Granderath FA. Ambulatory pH: monitoring with a wireless system [Internet]. *Surgical Endoscopy*. 2007;21:2076-80. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00464-007-9301-1>
146. Croffie JM, Fitzgerald JF, Molleston JP, Gupta SK, Corkins MR, Pfefferkorn MD, *et al.* Accuracy and Tolerability of the Bravo Catheter-free pH Capsule in Patients Between the Ages of 4 and 18 Years [Internet]. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*. 2007;45:559-63. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/mpg.0b013e3180dc9349>
147. Azzam RS, Sallum RAA, Brandão JF, Navarro-Rodriguez T, Nasi A. Comparative study of two modes of gastroesophageal reflux measuring: conventional esophageal pH monitoring and wireless pH monitoring [Internet]. *Arquivos de Gastroenterologia*. 2012;107-12. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1590/s0004-28032012000200003>
148. Varannes SBD, des Varannes SB. Simultaneous recordings of oesophageal acid exposure with conventional pH monitoring and a wireless system (Bravo) [Internet]. *Gut*. 2005;54:1682-6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/gut.2005.066274>
149. Håkanson BS, Berggren P, Granqvist S, Ljungqvist O, Thorell A. Comparison of wireless 48-h (Bravo) versus traditional ambulatory 24-h esophageal pH monitoring [Internet]. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2009;44:276-83. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/00365520802588109>
150. Pandolfino JE, Richter JE, Ours T, Guardino JM, Chapman J, Kahrilas PJ. Ambulatory esophageal pH monitoring using a wireless system [Internet]. *The American Journal of Gastroenterology*. 2003;98:740-9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2003.07398.x>
151. Wenner J, Hall M, Höglund P, Johansson J, Johnsson F, Öberg S. Wireless pH Recording Immediately Above the Squamocolumnar Junction Improves the Diagnostic Performance of Esophageal pH Studies [Internet]. *The American Journal of Gastroenterology*. 2008;103:2977-85. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2008.02174.x>
152. Bansal A, Wani S, Rastogi A, Rastogi K, Goyal A, Hall S, *et al.* Impact of Measurement of Esophageal Acid Exposure Close to the Gastroesophageal Junction on Diagnostic Accuracy and Event-Symptom Correlation [Internet]. *American Journal of Gastroenterology*. 2009;104:2918-25. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2009.506>

153. Ayazi S, Lipham JC, Portale G, Peyre CG, Streets CG, Leers JM, et al. Bravo Catheter-Free pH Monitoring: Normal Values, Concordance, Optimal Diagnostic Thresholds, and Accuracy [Internet]. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2009;7:60-7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2008.08.020>
154. Yang XJ, Gan T, Wang L, Liao Z, Tao XH, Shen W, et al. Wireless esophageal pH capsule for patients with gastroesophageal reflux disease: a multicenter clinical study. *World J Gastroenterol*. 2014;28(40):14865-74.
155. Prakash C, Clouse RE. Value of extended recording time with wireless pH monitoring in evaluating gastroesophageal reflux disease [Internet]. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2005;3:329-34. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s1542-3565\(05\)00021-2](http://dx.doi.org/10.1016/s1542-3565(05)00021-2)
156. Scarpulla G, Camilleri S, Galante P, Manganaro M, Fox M. The Impact of Prolonged pH Measurements on the Diagnosis of Gastroesophageal Reflux Disease: 4-Day Wireless pH Studies [Internet]. *The American Journal of Gastroenterology*. 2007;102:2642-7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01461.x>
157. Patel R, Kumar A, Jacobs JW, Chae S, Richter JE. Su1096 - 96-Hour Esophageal PH Monitoring: The Tiebreaker for Abnormal Demeester Score and Symptom Index [Internet]. *Gastroenterology*. 2018;154:S-486. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0016-5085\(18\)31852-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0016-5085(18)31852-3)
158. Garrean CP, Zhang Q, Gonsalves N, Hirano I. Acid reflux detection and symptom-reflux association using 4-day wireless pH recording combining 48-hour periods off and on PPI therapy. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(7):1631-7.
159. Roman S, Bruley des Varannes S, Pouderoux P, Chaput U, Mion F, Galmiche JP, et al. Ambulatory 24-h oesophageal impedance-pH recordings: reliability of automatic analysis for gastro-oesophageal reflux assessment. *Neurogastroenterol Motil*. 2006;18(11):978-86.
160. Masiak W, Wallner G, Wallner J, Pedowski T, Solecki M. Combined Esophageal Multichannel Intraluminal Impedance and pH Monitoring (MII -pH) in the Diagnostics and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease and its Complications [Internet]. *Polish Journal of Surgery*. 2011;83. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2478/v10035-011-0076-7>
161. Zerbib F, Belhocine K, Simon M, Capdepon M, Mion F, Bruley des Varannes S, et al. Clinical, but not oesophageal pH-impedance, profiles predict response to proton pump inhibitors in gastro-oesophageal reflux disease. *Gut*. 2012;61(4):501-6.
162. Bell R, Lipham J, Louie BE, Williams V, Luketich JD. Randomized controlled trial of Magnetic Sphincter Augmentation (MSA) vs. omeprazole in GERD patients with regurgitation: initial results from the caliber trial. *Gastroenterology*. 2017;152(5):S1309.
163. Rogers BD, Valdovinos LR, Crowell MD, Bell R, Vela MF, Gyawali CP. Number of reflux episodes on pH-impedance monitoring associates with improved symptom outcome and treatment satisfaction in gastro-oesophageal reflux disease (GERD) patients with regurgitation. *Gut*. 2021;70(3):450-5.
164. Helm JF, Dodds WJ, Pelc LR, Palmer DW, Hogan WJ, Teeter BC. Effect of esophageal emptying and saliva on clearance of acid from the esophagus. *N Engl J Med*. 1984;310(5):284-8.
165. Frazzoni M, Bertani H, Manta R, Mirante VG, Frazzoni L, Conigliaro R, et al. Impairment of chemical clearance is relevant to the pathogenesis of refractory reflux oesophagitis [Internet]. *Digestive and Liver Disease*. 2014;46:596-602. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2014.03.005>
166. Frazzoni L, Frazzoni M, de Bortoli N, Tolone S, Furnari M, Martinucci I, et al. Postreflux swallow-induced peristaltic wave index and nocturnal baseline impedance can link PPI-responsive heartburn to reflux better than acid exposure time. *Neurogastroenterol Motil* [Internet]. 2017;29(11). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/nmo.13116>
167. Frazzoni M, Manta R, Mirante VG, Conigliaro R, Frazzoni L, Melotti G. Esophageal chemical clearance is impaired in gastro-esophageal reflux disease - a 24-h impedance-pH monitoring assessment [Internet]. *Neurogastroenterology & Motility*. 2013;25:399-e295. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/nmo.12080>
168. Frazzoni M, de Bortoli N, Frazzoni L, Tolone S, Furnari M, Martinucci I, et al. The added diagnostic value of postreflux swallow-induced peristaltic wave index and nocturnal baseline impedance in refractory reflux disease studied with on-therapy impedance-pH monitoring. *Neurogastroenterol Motil* [Internet]. 2017;29(3). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/nmo.12947>
169. Sun YM, Gao Y, Gao F. Role of Esophageal Mean Nocturnal Baseline Impedance and Post-reflux Swallow-induced Peristaltic Wave Index in Discriminating Chinese Patients With Heartburn. *J Neurogastroenterol Motil*. 2019;25(4):515-20.
170. Ribolsi M, Frazzoni M, Marabotto E, De Carlo G, Ziola S, Maniero D, et al. Novel impedance-pH parameters are associated with proton pump inhibitor response in patients with inconclusive diagnosis of gastro-oesophageal reflux disease according to Lyon Consensus. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021;54(4):412-8.
171. Gyawali CP, Prakash Gyawali C, Tutuian R, Zerbib F, Rogers BD, Frazzoni M, et al. Value of pH Impedance Monitoring While on Twice-Daily Proton Pump Inhibitor Therapy to Identify Need for Escalation of Reflux Management [Internet]. *Gastroenterology*. 2021;161:1412-22. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2021.07.004>
172. Farre R, Blondeau K, Clement D, Vicario M, Cardozo L, Vieth M, et al. Evaluation of oesophageal mucosa integrity by the intraluminal impedance technique [Internet]. *Gut*. 2011;60:885-92. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/gut.2010.233049>
173. Kessing BF, Bredenoord AJ, Weijenborg PW, Hemmink GJM, Loots CM, Smout AJPM. Esophageal acid exposure decreases intraluminal baseline impedance levels. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(12):2093-7.
174. Saritas Yuksel E, Higginbotham T, Slaughter JC, Mabary J, Kavitt RT, Garrett CG, et al. Use of direct, endoscopic-guided measurements of mucosal impedance in diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(10):1110-6.
175. Ates F, Yuksel ES, Higginbotham T, Slaughter JC, Mabary J, Kavitt RT, et al. Mucosal Impedance Discriminates GERD From Non-GERD Conditions [Internet]. *Gastroenterology*. 2015;148:334-43. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2014.10.010>
176. Patel DA, Higginbotham T, Slaughter JC, Aslam M, Yuksel E, Katzka D, et al. Development and Validation of a Mucosal Impedance Contour Analysis System to Distinguish Esophageal Disorders [Internet]. *Gastroenterology*. 2019;156:1617-26.e1. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2019.01.253>
177. Martinucci I, de Bortoli N, Savarino E, Piaggi P, Bellini M, Antonelli A, et al. Esophageal baseline impedance levels in patients with pathophysiological characteristics of functional heartburn [Internet]. *Neurogastroenterology & Motility*. 2014;26:546-55. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/nmo.12299>

178. Kandulski A, Weigt J, Caro C, Jechorek D, Wex T, Malfertheiner P. Esophageal intraluminal baseline impedance differentiates gastroesophageal reflux disease from functional heartburn. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(6):1075-81.
179. Hoshikawa Y, Sawada A, Sonmez S, Nikaki K, Woodland P, Yazaki E, *et al*. Measurement of Esophageal Nocturnal Baseline Impedance: A Simplified Method [Internet]. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*. 2020;26:241-7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5056/jnm19183>
180. Pineda-Ovalle LF, Galindo-MP, Borráz-Segura BA, Guio A, Angarita-Santos O, Arbeláez-Méndez VH, *et al*. Eficacia diagnóstica de la impedancia basal nocturna media, un nuevo parámetro para el estudio de la enfermedad por reflujo gastroesofágico [Internet]. *Revista Colombiana de Gastroenterología*. 2018;33:211. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.22516/25007440.287>
181. van Rhijn BD, Weijenborg PW, Verheij J, van den Bergh Weerman MA, Verseijden C, van den Wijngaard RMJGJ, *et al*. Proton pump inhibitors partially restore mucosal integrity in patients with proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia but not eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(11):1815-23.e2.
182. Rengarajan A, Savarino E, Della Coletta M, Ghisa M, Patel A, Gyawali CP. Mean Nocturnal Baseline Impedance Correlates With Symptom Outcome When Acid Exposure Time Is Inconclusive on Esophageal Reflux Monitoring. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(3):589-95.
183. Patel A, Wang D, Sainani N, Sayuk GS, Gyawali CP. Distal mean nocturnal baseline impedance on pH-impedance monitoring predicts reflux burden and symptomatic outcome in gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;44(8):890-8.
184. Sifrim D, Roman S, Savarino E, Bor S, Bredenoord AJ, Castell D, *et al*. Normal values and regional differences in oesophageal impedance-pH metrics: a consensus analysis of impedance-pH studies from around the world. *Gut* [Internet]. 2020. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2020-322627>
185. Bortoli N de, de Bortoli N, Martinucci I, Savarino E, Tutuian R, Frazzoni M, *et al*. Association Between Baseline Impedance Values and Response Proton Pump Inhibitors in Patients With Heartburn [Internet]. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2015;13:1082-8.e1. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2014.11.035>
186. Triggs JR, Kahrilas PJ. Editorial: symptom association probability during reflux testing-what is the gain? *Aliment Pharmacol Ther*. Wiley; 2018;47(9):1317-8.
187. Bredenoord AJ, Weusten BLAM, Smout AJPM. Symptom association analysis in ambulatory gastro-oesophageal reflux monitoring. *Gut*. 2005;54(12):1810-7.
188. Aziz Q, Fass R, Gyawali CP, Miwa H, Pandolfino JE, Zerbib F. Functional Esophageal Disorders. *Gastroenterology* [Internet]. 2016. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.012>
189. Scarpellini E, Ang D, Pauwels A, De Santis A, Vanuytsel T, Tack J. Management of refractory typical GERD symptoms. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13(5):281-94.
190. Tack J, Pandolfino JE. Pathophysiology of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology*. 2018;154(2):277-88.
191. Lam HG, Breumelhof R, Roelofs JM, Van Berge Henegouwen GP, Smout AJ. What is the optimal time window in symptom analysis of 24-hour esophageal pressure and pH data? *Dig Dis Sci*. 1994;39(2):402-9.
192. Herregods TVK, Pauwels A, Tack J, Smout AJPM, Bredenoord AJ. Reflux-cough syndrome: Assessment of temporal association between reflux episodes and cough bursts. *Neurogastroenterol Motil* [Internet]. 2017;29(12). Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/nmo.13129>
193. Wiener GJ, Richter JE, Copper JB, Wu WC, Castell DO. The symptom index: a clinically important parameter of ambulatory 24-hour esophageal pH monitoring. *Am J Gastroenterol*. 1988;83(4):358-61.
194. Singh S, Richter JE, Bradley LA, Haile JM. The symptom index. Differential usefulness in suspected acid-related complaints of heartburn and chest pain. *Dig Dis Sci*. 1993;38(8):1402-8.
195. Ghillebert G, Janssens J, Vantrappen G, Nevens F, Piessens J. Ambulatory 24 hour intraoesophageal pH and pressure recordings v provocation tests in the diagnosis of chest pain of oesophageal origin. *Gut*. 1990;31(7):738-44.
196. Weusten BL, Roelofs JM, Akkermans LM, Van Berge-Henegouwen GP, Smout AJ. The symptom-association probability: an improved method for symptom analysis of 24-hour esophageal pH data. *Gastroenterology*. 1994;107(6):1741-5.
197. Gaddam S, Wani S, Ahmed H, Maddur P, Hall SB, Gupta N, *et al*. The impact of pre-endoscopy proton pump inhibitor use on the classification of non-erosive reflux disease and erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32(10):1266-74.
198. Kushnir VM, Sathyamurthy A, Drapekin J, Gaddam S, Sayuk GS, Gyawali CP. Assessment of concordance of symptom reflux association tests in ambulatory pH monitoring. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35(9):1080-7.
199. Watson RG, Tham TC, Johnston BT, McDougall NI. Double blind cross-over placebo controlled study of omeprazole in the treatment of patients with reflux symptoms and physiological levels of acid reflux--the "sensitive oesophagus" [Internet]. *Gut*. 1997;40:587-90. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/gut.40.5.587>
200. Taghavi SA, Ghasedi M, Saberi-Firoozi M, Alizadeh-Naeni M, Bagheri-Lankarani K, Kaviani MJ, *et al*. Symptom association probability and symptom sensitivity index: preferable but still suboptimal predictors of response to high dose omeprazole. *Gut*. 2005;54(8):1067-71.
201. Aanen MC, Weusten BLAM, Numans ME, de Wit NJ, Samsom M, Smout AJPM. Effect of proton-pump inhibitor treatment on symptoms and quality of life in GERD patients depends on the symptom-reflux association. *J Clin Gastroenterol*. 2008;42(5):441-7.
202. Watson RG, Tham TC, Johnston BT, McDougall NI. Double blind cross-over placebo controlled study of omeprazole in the treatment of patients with reflux symptoms and physiological levels of acid reflux--the "sensitive oesophagus." *Gut*. 1997;40(5):587-90.
203. Diaz S, Aymerich R, Clouse RE, Freedland KE, Prakash C, Soper NJ. The symptom association probability (SAP) is superior to the symptom index (SI) for attributing symptoms to gastroesophageal reflux: validation using outcome from laparoscopic antireflux surgery (LARS). In: *Gastroenterology*. WB SAUNDERS CO INDEPENDENCE SQUARE WEST CURTIS CENTER, STE 300, PHILADELPHIA; 2002:A75-A75.
204. Choksi Y, Slaughter JC, Sharda R, Higginbotham T, Lal P, Vaezi MF. Symptom association probability does not reliably distinguish functional heartburn from reflux hypersensitivity. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(7):958-65.

205. Marabotto E, Furnari M, Giannini EG, Savarino V, Savarino E. Letter: it is time to adopt new objective parameters to accurately identify patients with functional heartburn [Internet]. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2018;48:107-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/apt.14800>
206. Spechler SJ, Hunter JG, Jones KM, Lee R, Smith BR, Mashimo H, et al. Randomized Trial of Medical versus Surgical Treatment for Refractory Heartburn [Internet]. *New England Journal of Medicine*. 2019;381:1513-23. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1811424>
207. Hersh MJ, Sayuk GS, Gyawali CP. Long-term therapeutic outcome of patients undergoing ambulatory pH monitoring for chronic unexplained cough. *J Clin Gastroenterol*. 2010;44(4):254-60.
208. Kavitt RT, Higginbotham T, Slaughter JC, Patel D, Yuksel ES, Lominadze Z, et al. Symptom reports are not reliable during ambulatory reflux monitoring. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(12):1826-32.
209. Rosen R, Amirault J, Heinz N, Litman H, Khatwa U. The sensitivity of acoustic cough recording relative to intraesophageal pressure recording and patient report during reflux testing. *Neurogastroenterol Motil*. 2014;26(11):1635-41.
210. Xiao Y, Carson D, Boris L, Mabary J, Lin Z, Nicodème F, et al. The acoustic cough monitoring and manometric profile of cough and throat clearing. *Dis Esophagus*. 2014;27(1):5-12.
211. Lechien JR, Akst LM, Hamdan AL, Schindler A, Karkos PD, Barrillari MR, et al. Evaluation and Management of Laryngopharyngeal Reflux Disease: State of the Art Review [Internet]. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2019;160:762-82. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/0194599819827488>
212. Koufman JA. The Otolaryngologic Manifestations of Gastroesophageal Reflux Disease (GERD): A Clinical Investigation of 225 Patients Using Ambulatory 24-Hour pH Monitoring and an Experimental Investigation of the Role of Acid and Pepsin in the Development of Laryngeal [Internet]. *The Laryngoscope*. 1991;101:1-78. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/lary.1991.101.s53.1>
213. Groome M, Cotton JP, Borland M, McLeod S, Johnston DA, Dillon JF. Prevalence of Laryngopharyngeal Reflux in a Population with Gastroesophageal Reflux [Internet]. *The Laryngoscope*. 2007;117:1424-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/mlg.0b013e31806865cf>
214. Li Y, Xu G, Zhou B, Tang Y, Liu X, Wu Y, et al. Effects of acids, pepsin, bile acids, and trypsin on laryngopharyngeal reflux diseases: physiopathology and therapeutic targets [Internet]. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2021. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00405-021-07201-w>
215. Du X, Wang F, Hu Z, Wu J, Wang Z, Yan C, et al. The diagnostic value of pepsin detection in saliva for gastro-esophageal reflux disease: a preliminary study from China [Internet]. *BMC Gastroenterology*. 2017;17. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12876-017-0667-9>
216. Guo Z, Wu Y, Chen J, Zhang S, Zhang C. The Role of Salivary Pepsin in the Diagnosis of Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) Evaluated Using High-Resolution Manometry and 24-Hour Multichannel Intraluminal Impedance-pH Monitoring [Internet]. *Medical Science Monitor*. 2020;16. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.12659/msm.927381>
217. Hayat JO, Gabieta-Somnez S, Yazaki E, Kang JY, Woodcock A, Dettmar P, et al. Pepsin in saliva for the diagnosis of gastro-oesophageal reflux disease [Internet]. *Gut*. 2015;64:373-80. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2014-307049>
218. Kim TH, Lee KJ, Yeo M, Kim DK, Cho SW. Pepsin Detection in the Sputum/Saliva for the Diagnosis of Gastroesophageal Reflux Disease in Patients with Clinically Suspected Atypical Gastroesophageal Reflux Disease Symptoms [Internet]. *Digestion*. 2008;77:201-6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1159/000143795>
219. Matsumura T, Arai M, Suzuki T, Hoppo T, Seki Y, Kasamatsu S, et al. Clinical utility of salivary pepsin measurement in patients with proton pump inhibitor-refractory gastroesophageal reflux disease symptoms: a prospective comparative study [Internet]. *Esophagus*. 2020;17:339-47. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s10388-020-00714-z>
220. Saritas Yuksel E, Hong SKS, Strugala V, Slaughter JC, Goutte M, Garrett CG, et al. Rapid salivary pepsin test: blinded assessment of test performance in gastroesophageal reflux disease. *Laryngoscope*. 2012;122(6):1312-6.
221. Weitzendorfer M, Antoniou SA, Schredl P, Witzel K, Weitzendorfer IC, Majerus A, et al. Pepsin and oropharyngeal pH monitoring to diagnose patients with laryngopharyngeal reflux [Internet]. *The Laryngoscope*. 2020;130:1780-6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/lary.28320>
222. Dogru M, Kuran G, Haytuglu S, Dengiz R, Arıkan OK. Role of Laryngopharyngeal Reflux in the Pathogenesis of Otitis Media with Effusion [Internet]. *The Journal of International Advanced Otolaryngology*. 2015;11:66-71. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5152/iao.2015.642>
223. Iannella G, Di Nardo G, Plateroti R, Rossi P, Plateroti AM, Mariani P, et al. Investigation of pepsin in tears of children with laryngopharyngeal reflux disease [Internet]. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2015;79:2312-5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijporl.2015.10.034>
224. Sereg-Bahar M, Jerin A, Jansa R, Stabuc B, Hocevar-Boltezar I. Pepsin and bile acids in saliva in patients with laryngopharyngeal reflux - a prospective comparative study [Internet]. *Clinical Otolaryngology*. 2015;40:234-9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/coa.12358>
225. Samuels TL, Johnston N. Pepsin as a Marker of Extraesophageal Reflux [Internet]. *Annals of Otolaryngology & Rhinology*. 2010;119:203-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/000348941011900310>
226. Wang J, Zhao Y, Ren J, Xu Y. Pepsin in saliva as a diagnostic biomarker in laryngopharyngeal reflux: a meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2018;275(3):671-8.
227. Calvo-Henríquez C, Ruano-Ravina A, Vaamonde P, Martínez-Capoccioni G, Martín-Martín C. Is Pepsin a Reliable Marker of Laryngopharyngeal Reflux? A Systematic Review [Internet]. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2017;157:385-91. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/0194599817709430>
228. Merati AL, Lim HJ, Ulualp SO, Toohill RJ. Meta-analysis of upper probe measurements in normal subjects and patients with laryngopharyngeal reflux. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2005;114(3):177-82.
229. Vaezi MF, Schroeder PL, Richter JE. Reproducibility of proximal probe pH parameters in 24-hour ambulatory esophageal pH monitoring. *Am J Gastroenterol*. 1997;92(5):825-9.
230. Wilhelm D, Jell A, Feussner H, Schmid RM, Bajbouj M, Becker V. Pharyngeal pH monitoring in gastrectomy patients – what do we really measure? [Internet]. *United European Gastroenterology Journal*. 2016;4:541-5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/2050640615617637>

231. Zhong C, Duan L, Wang K, Xu Z, Ge Y, Yang C, *et al.* Esophageal intraluminal baseline impedance is associated with severity of acid reflux and epithelial structural abnormalities in patients with gastroesophageal reflux disease. *J Gastroenterol.* 2013;48(5):601-10.
232. Kim BS, Park SY, Lee DH, Cho EA, Jun CH, Park CH, *et al.* Utility of baseline impedance level measurement in patients with gastroesophageal reflux symptoms [Internet]. *Scandinavian Journal of Gastroenterology.* 2016;51:1-7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3109/00365521.2015.1042031>
233. Mittal RK, Balaban DH. The Esophagogastric Junction [Internet]. *New England Journal of Medicine.* 1997;336:924-32. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/nejm199703273361306>
234. Kwiatek MA, Pandolfino JE, Kahrilas PJ. 3D-high resolution manometry of the esophagogastric junction [Internet]. *Neurogastroenterology & Motility.* 2011;23:e461-9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2982.2011.01733.x>
235. Murray JA, Clouse RE, Conklin JL. Components of the standard oesophageal manometry [Internet]. *Neurogastroenterology and Motility.* 2003;15:591-606. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2982.2003.00446.x>
236. Savarino E, Giacchino M, Savarino V. Dysmotility and reflux disease [Internet]. *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery.* 2013;11. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/moo.0b013e3283658edf>
237. Fox MR, Bredenoord AJ. Oesophageal high-resolution manometry: moving from research into clinical practice [Internet]. *Gut.* 2008;57:405-23. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/gut.2007.127993>
238. Blonski W, Vela M, Safder A, Hila A, Castell DO. Revised Criterion for Diagnosis of Ineffective Esophageal Motility Is Associated with More Frequent Dysphagia and Greater Bolus Transit Abnormalities [Internet]. *The American Journal of Gastroenterology.* 2008;103:699-704. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01593.x>
239. Ho SC, Chang CS, Wu CY, Chen GH. Ineffective esophageal motility is a primary motility disorder in gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis Sci.* 2002;47(3):652-6.
240. Shetler KP, Bikhtii S, Triadafilopoulos G. Ineffective esophageal motility: clinical, manometric, and outcome characteristics in patients with and without abnormal esophageal acid exposure [Internet]. *Diseases of the Esophagus.* 2017;30:1-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/dote/dox012>
241. Kasamatsu S, Matsumura T, Ohta Y, Hamanaka S, Ishigami H, Taida T, *et al.* The Effect of Ineffective Esophageal Motility on Gastroesophageal Reflux Disease. *Digestion.* 2017;95(3):221-8.
242. Liu L, Li S, Zhu K, Yu W, Wang H, Guo J, *et al.* Relationship between esophageal motility and severity of gastroesophageal reflux disease according to the Los Angeles classification. *Medicine.* 2019;98(19):e15543.
243. Kahrilas PJ, Kim HC, Pandolfino JE. Approaches to the diagnosis and grading of hiatal hernia [Internet]. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology.* 2008;601-16. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpg.2007.12.007>
244. Rengarajan A, Bolckhir A, Gor P, Wang D, Munigala S, Gyawali CP. Esophagogastric junction and esophageal body contraction metrics on high-resolution manometry predict esophageal acid burden. *Neurogastroenterol Motil.* 2018;30(5):e13267.
245. van Hoeij FB, Smout AJ, Bredenoord AJ. Predictive value of routine esophageal high-resolution manometry for gastro-esophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motil.* 2015;27(7):963-70.
246. Wang F, Li P, Ji GZ, Miao L, Fan Z, You S, *et al.* An analysis of 342 patients with refractory gastroesophageal reflux disease symptoms using questionnaires, high-resolution manometry, and impedance-pH monitoring. *Medicine.* 2017;96(5):e5906.
247. Ribolsi M, Savarino E, Rogers B, Rengarajan A, Della Coletta M, Ghisa M, *et al.* High-resolution Manometry Determinants of Refractoriness of Reflux Symptoms to Proton Pump Inhibitor Therapy [Internet]. *Journal of Neurogastroenterology and Motility.* 2020;26:447-54. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5056/jnm19153>
248. Delshad SD, Almario CV, Chey WD, Spiegel BMR. Prevalence of Gastroesophageal Reflux Disease and Proton Pump Inhibitor-Refractory Symptoms [Internet]. *Gastroenterology.* 2020;158:1250-61.e2. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2019.12.014>
249. Mainie I, Tutuian R, Shay S, Vela M, Zhang X, Sifrim D, *et al.* Acid and non-acid reflux in patients with persistent symptoms despite acid suppressive therapy: a multicentre study using combined ambulatory impedance-pH monitoring. *Gut.* 2006;55(10):1398-402.
250. Karamanolis G, Kotsalidis G, Triantafyllou K, Polymeros D, Gaglia A, Fessatou S, *et al.* Yield of combined impedance-pH monitoring for refractory reflux symptoms in clinical practice. *J Neurogastroenterol Motil.* 2011;17(2):158-63.
251. Pritchett JM, Aslam M, Slaughter JC, Ness RM, Garrett CG, Vaezi MF. Efficacy of esophageal impedance/pH monitoring in patients with refractory gastroesophageal reflux disease, on and off therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;17(7):743-8.
252. Abe Y, Koike T, Saito M, Okata T, Nakagawa K, Hatta W, *et al.* The Ameliorating Effect of Switching to Vonoprazan: A Novel Potassium-Competitive Acid Blocker in Patients with Proton Pump Inhibitor Refractory Non-Erosive Reflux Disease [Internet]. *Digestion.* 2021;102:480-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1159/000506152>
253. Frazzoni M, Conigliaro R, Mirante VG, Melotti G. The added value of quantitative analysis of on-therapy impedance-pH parameters in distinguishing refractory non-erosive reflux disease from functional heartburn [Internet]. *Neurogastroenterology & Motility.* 2012;24:141-e87. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2982.2011.01800.x>
254. Frazzoni M, Piccoli M, Conigliaro R, Manta R, Frazzoni L, Melotti G. Refractory gastroesophageal reflux disease as diagnosed by impedance-pH monitoring can be cured by laparoscopic fundoplication. *Surg Endosc.* 2013;27(8):2940-6.
255. Bredenoord AJ, Weusten BLAM, Timmer R, Conchillo JM, Smout AJPM. Addition of esophageal impedance monitoring to pH monitoring increases the yield of symptom association analysis in patients off PPI therapy. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(3):453-9.
256. Nakagawa K, Sawada A, Hoshikawa Y, Nikaki K, Sonmez S, Woodland P, *et al.* Persistent Postprandial Regurgitation vs. Rumination in Patients with Refractory Gastroesophageal Reflux Disease Symptoms: Identification of a Distinct Rumination Pattern Using Ambulatory Impedance-pH Monitoring [Internet]. *American Journal of Gastroenterology.* 2019;114:1248-55. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.14309/ajg.0000000000000295>

257. Halland M, Pandolfino J, Barba E. Diagnosis and Treatment of Rumination Syndrome [Internet]. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2018;16:1549-55. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2018.05.049>
258. Saleh CMG, Bredenoord AJ. Utilization of Esophageal Function Testing for the Diagnosis of the Rumination Syndrome and Belching Disorders [Internet]. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America*. 2014;24:633-42. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.giec.2014.06.002>
259. Stanghellini V, Chan FKL, Hasler WL, Malagelada JR, Suzuki H, Tack J, *et al.* Gastrointestinal Disorders [Internet]. *Gastroenterology*. 2016;150:1380-92. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.011>
260. Kessing BF, Bredenoord AJ, Smout AJP. The Pathophysiology, Diagnosis and Treatment of Excessive Belching Symptoms [Internet]. *American Journal of Gastroenterology*. 2014;109:1196-203. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2014.165>
261. Hemmink GJM, Bredenoord AJ, Weusten BLA, Timmer R, Smout AJP. Supragastric Belching in Patients with Reflux Symptoms [Internet]. *The American Journal of Gastroenterology*. 2009;104:1992-7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2009.203>
262. Bredenoord AJ. Management of Belching, Hiccups, and Aerophagia [Internet]. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2013;11:6-12. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2012.09.006>
263. Yadlapati R, Tye M, Roman S, Kahrilas PJ, Ritter K, Pandolfino JE. Postprandial High-Resolution Impedance Manometry Identifies Mechanisms of Nonresponse to Proton Pump Inhibitors [Internet]. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2018;16:211-8.e1. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2017.09.011>
264. Glasinovic E, Wynter E, Arguero J, Ooi J, Nakagawa K, Yazaki E, *et al.* Treatment of supragastric belching with cognitive behavioral therapy improves quality of life and reduces acid gastroesophageal reflux [Internet]. *American Journal of Gastroenterology*. 2018;113:539-47. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2018.15>
265. Sawada A, Fujiwara Y, Sifrim D. Belching in Gastroesophageal Reflux Disease: Literature Review [Internet]. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9:3360. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/jcm9103360>
266. Narayani RI, Burton MP, Young GS. Utility of esophageal biopsy in the diagnosis of nonerosive reflux disease. *Dis Esophagus*. 2003;16(3):187-92.
267. Schindlbeck NE, Wiebecke B, Klausner AG, Voderholzer WA, Müller-Lissner SA. Diagnostic value of histology in non-erosive gastro-oesophageal reflux disease. *Gut*. 1996;39(2):151-4.
268. Gillies RS, Stratford JM, Booth MI, Dehn TCB. Oesophageal pH monitoring using the Bravo catheter-free radio capsule [Internet]. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2007;19:57-63. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/meg.0b013e3280116eec>
269. Frazzoni M, Savarino E, de Bortoli N, Martinucci I, Furnari M, Frazzoni L, *et al.* Analyses of the Post-reflux Swallow-induced Peristaltic Wave Index and Nocturnal Baseline Impedance Parameters Increase the Diagnostic Yield of Impedance-pH Monitoring of Patients With Reflux Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(1):40-6.
270. Fuchs HF, Müller DT, Berlth F, Maus MK, Fuchs C, Dübbers M, *et al.* Simultaneous laryngopharyngeal pH monitoring (Restech) and conventional esophageal pH monitoring-correlation using a large patient cohort of more than 100 patients with suspected gastroesophageal reflux disease. *Dis Esophagus* [Internet]. 2018;31(10). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/dote/doy018>
271. Vailati C, Mazzoleni G, Bondi S, Bussi M, Testoni PA, Passaretti S. Oropharyngeal pH monitoring for laryngopharyngeal reflux: is it a reliable test before therapy? *J Voice*. 2013;27(1):84-9.
272. Dolina J, Konečný Š, Ďurč P, Lačná J, Greguš M, Foret F, *et al.* Evaluation of Important Analytical Parameters of the Peptest Immunoassay that Limit its Use in Diagnosing Gastroesophageal Reflux Disease [Internet]. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2019;53:355-60. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/mcg.0000000000001066>
273. Yadlapati R, Kaizer A, Greytak M, Ezekewe E, Simon V, Wani S. Diagnostic performance of salivary pepsin for gastroesophageal reflux disease. *Dis Esophagus* [Internet]. 2021;34(4). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/dote/daa117>
274. Zeleník K, Hránková V, Vrtková A, Staníková L, Komínek P, Formánek M. Diagnostic Value of the Peptest™ in Detecting Laryngopharyngeal Reflux. *J Clin Med Res* [Internet]. 2021;10(13). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/jcm10132996>

Erradicación de primera línea de *Helicobacter pylori* con terapia dual de altas dosis versus terapia cuádruple con bismuto por 14 días: estudio multicéntrico, prospectivo y aleatorizado

Rodrigo Castaño Llano¹  · Amy Piñeres²  · Jeronimo Toro Calle³  · Sandra Molina Meneses¹ 
William Valencia Gomez⁴  · Juan Esteban Puerta Botero⁵ 

¹ Instituto de Cancerología Clínica Las Américas.

² Centro Oncológico de Antioquia.

³ Clínica CES.

⁴ Hospital General de Medellín.

⁵ Universidad CES.

Colombia.

Acta Gastroenterol Latinoam 2022;52(2):241-250

Recibido: 14/02/2022 / Aceptado: 26/05/2022 / Publicado online: 27/06/2022 / <https://doi.org/10.52787/agl.v52i2.179>

Resumen

Introducción. Ante la alta prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* a nivel mundial y la gran resistencia de esta bacteria a los antibióticos, se ha hecho necesario el uso de terapias más agresivas para erradicar la infección. Por esta razón se propone el uso como primera línea de una terapia dual ampliada frente a la terapia cuádruple convencional utilizada para el tratamiento de esta patología. **Objetivos.** Evaluar y comparar la eficacia y seguridad de la terapia cuádruple con bismuto (TCB) contra la terapia dual con dosis altas (TDA) de esomeprazol y amoxicilina como terapia empírica de primera línea para erradicar la infección por *Helicobacter pylori*.

Pacientes y métodos. Ensayo prospectivo; se incluyeron 266 pacientes infectados por *Helicobacter pylori* sin tratamiento previo, aleatorizados para recibir terapia cuádruple con bismuto (esomeprazol 40mg dos veces por día, 2 tabletas de subsalicilato de bismuto de 262mg bid, amoxicilina 1gr bid y levofloxacina 500mg bid) por 14 días o terapia dual ampliada (esomeprazol 40mg tid, amoxicilina 1gr tid) por 14 días. La erradicación de la infección se evaluó mediante la prueba del aliento seis a ocho semanas luego de terminada la terapia. Los eventos adversos y el cumplimiento se evaluaron con cuestionarios realizados en un seguimiento telefónico o presencial. **Resultados.** Las características demográficas, clínicas y endoscópicas fueron similares entre los grupos. Las tasas de erradicación por intención de tratar (133 pacientes en cada grupo) fueron del 84,9% para la TCB y del 88,7% para la TDA ($p = 0,36$). Las tasas de erradicación por protocolo fueron del 90,3% para la TCB y del 96,6% para la TDA ($p = 0,04$). La prevalencia de efectos secundarios fue del 36,8% para la TCB y del 16,5% para la TDA ($p < 0,001$). **Conclusiones.** La terapia dual ampliada indujo una tasa de erradicación de la infección por *Helicobacter pylori* significativamente mayor que la terapia cuádruple con bismuto. Además, se evidenció una mayor adherencia al tratamiento con la terapia dual ampliada. Por otra parte, la terapia cuádruple con bismuto presentó mayores efectos adversos. La importancia

Correspondencia: Juan Esteban Puerta Botero
Correo electrónico: jepuerta96@gmail.com

de este estudio es la demostración de que en Colombia la terapia dual puede usarse como terapia de erradicación de primera línea para *Helicobacter pylori*.

Palabras claves. *Helicobacter pylori*, terapia cuádruple con bismuto, terapia dual con dosis altas, efectos adversos.

First-Line Eradication of *Helicobacter pylori* with High-Dose Dual Therapy Versus Quadruple Therapy with Bismuth for 14 Days: A Multicenter, Prospective and Randomized Study

Summary

Introduction. Given the high prevalence of *Helicobacter pylori* infection worldwide and the high antibiotic resistance for the pathogen, the use of aggressive treatments to eradicate the infection has become necessary. For this reason, the use of extended dual therapy is proposed as first line versus conventional quadruple therapy used to treat this pathology. **Objectives.** To evaluate and compare the efficacy and safety of quadruple bismuth therapy (BQT) versus high-dose dual therapy (HDT) of esomeprazole and amoxicillin as first-line empirical therapy to eradicate *Helicobacter pylori* infection. **Patients and Methods.** Prospective trial that included 266 *H. pylori*-naive infected patients, randomized to receive either BQT (esomeprazole 40 mg bid, bismuth subsalicylate 262 mg bid, amoxicillin 1 g bid and levofloxacin 500 mg bid) for 14 days or an HDT (esomeprazole 40 mg tid, amoxicillin 1 g tid) for 14 days. Eradication of infection was assessed through a breath test six to eight weeks after completion of therapy. Adverse events and compliance were assessed with questionnaires carried out by telephone or personal contact. **Results.** Demographic, clinical and endoscopic characteristics were similar between groups. The intention-to-treat (ITT) eradication rates (133 patients in each group) were 84.9% in the BQT group and 88.7% in the HDT group ($p = 0.36$). Per protocol eradication rates were 90.3% in BQT and 96.6% in HDT ($p = 0.04$). The prevalence of side effects after BQT was 36.8%, significantly higher than that of the HDT group (16.5%) ($p < 0.001$); with a tendency to lower compliance of patients with BQT ($p = 0.06$). **Conclusions.** Extended dual therapy induced a significantly higher eradication rate of *Helicobacter pylori* infection than bismuth-containing quadruple therapy. In addition, it showed a higher compliance rate. On the other hand, quadruple bismuth therapy presented more adverse effects. The importance of this study is the demonstration that dual therapy can be used as first-line eradication therapy for *Helicobacter pylori* in Colombia.

Keywords. *Helicobacter pylori*, bismuth quadruple therapy, high dose dual therapy, adverse effects.

Abreviaturas

TCB: Terapia cuádruple con bismuto.

TDA: Terapia dual ampliada.

H. pylori: *Helicobacter pylori*.

IBP: Inhibidor de bomba de protones.

PAC13: Prueba de aliento con urea C13.

ITT: Intención de tratar.

IC: Intervalo de confianza.

SPSS: Statistical package for social sciences.

Introducción y objetivos

La infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) afecta a más del 50% de la población y se asocia al desarrollo de la enfermedad ulcerosa péptica, el cáncer gástrico y el linfoma de tejido linfóide asociado a la mucosa gástrica, entre otras enfermedades.¹ Su prevalencia en Colombia ha disminuido del 69% en el 2003 al 36,4% en el 2015.^{2,3}

El aumento de la resistencia bacteriana en el mundo, especialmente a la claritromicina,^{4,5} hace que el tratamiento contra *H. pylori* sea un reto que requiere usar tratamientos más efectivos según los resultados locales.⁶ El consenso de Kyoto sugiere usar regímenes empíricos que erradiquen el *H. pylori* en más del 90%.⁷ El Consenso Maastricht V realizado en Florencia recomienda la terapia cuádruple con o sin bismuto como tratamiento empírico de primera línea contra el *H. pylori*, consistente en un inhibidor de la bomba de protones (IBP), amoxicilina, metronidazol y claritromicina durante 10 a 14 días, para lograr una tasa de erradicación superior al 90%.⁸

Por otro lado, la terapia dual a dosis altas, consistente en la administración de amoxicilina (≥ 2 gr/día) e IBP más de dos veces al día durante 14 días, fue introducida por primera vez a mediados de los años noventa.⁹ Este esquema ha reportado una mayor eficacia (más del 90%) en estudios recientes,¹⁰⁻¹³ además ha sido refrendado en dos metaanálisis.^{14,15}

Hasta la fecha, ningún estudio ha evaluado y comparado la eficacia de la terapia cuádruple con bismuto frente a la terapia dual con altas dosis de esomeprazol y amoxicilina en Colombia. Este es el primer ensayo controlado aleatorizado que evalúa y compara la eficacia, efectos adversos y el cumplimiento de la terapia cuá-

duple con bismuto y de una terapia dual de dosis altas como enfoque empírico de primera línea para erradicar la infección por *H. pylori* en Colombia.

Pacientes y Métodos

Diseño y población

Ensayo prospectivo aleatorizado y controlado. Se incluyeron 266 pacientes. Los criterios de inclusión fueron: pacientes con manifestaciones dispépticas y biopsias por endoscopia confirmatorias de infección por *H. pylori* (no se hizo test de ureasa).

El estudio se realizó en tres centros hospitalarios de la ciudad de Medellín, Colombia, entre marzo de 2018 y octubre de 2020. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los participantes antes de prescribir el tratamiento de erradicación.

Los criterios de exclusión fueron: tratamiento previo de erradicación de *H. pylori*, antecedentes alérgicos conocidos a cualquiera de los medicamentos utilizados en el estudio, uso en los últimos dos meses de IBP, sales de bismuto o antibióticos, cirugía previa del tracto gastrointestinal superior, enfermedades graves (cardiovasculares, pulmonares, renales o hepáticas), una enfermedad maligna durante los cinco años anteriores, adicción al alcohol o a las drogas ilícitas, trastornos psiquiátricos o neurológicos graves, mujeres embarazadas o en período de lactancia, edad menor de 18 o mayor de 70 años y la negativa para firmar el consentimiento informado.

Intervención

Los participantes fueron asignados aleatoriamente a uno de los dos tratamientos mediante una lista generada por el programa EPIDAT 4.2. Se utilizó el módulo de muestreo con la asignación de sujetos a tratamiento, en una relación 1:1. El grupo TDA recibió una terapia dual de altas dosis: esomeprazol 40 mg tres veces al día (30 minutos antes del desayuno, almuerzo y cena) y amoxicilina 1 gr tres veces al día durante 14 días. El grupo TCB recibió esomeprazol 40 mg dos veces al día, 2 tabletas de subsalicilato de bismuto de 262 mg dos veces al día, amoxicilina 1 gr dos veces al día y levofloxacina 500 mg dos veces al día durante 14 días; el esomeprazol y el bismuto se administraron 30 minutos antes del desayuno y la cena; la amoxicilina y la levofloxacina se administraron 30 minutos después del desayuno y la cena. Al final del tratamiento fueron evaluados los acontecimientos adversos y el cumplimiento terapéutico. Los efectos secundarios se valoraron mediante un cuestionario estructurado.

El hábito del cigarrillo se definió como el consumo de más de un paquete de cigarrillos a la semana, y el hábito

de alcohol se definió como el consumo de más de 50 g (2 vasos) de alcohol al día en los últimos seis meses. Los participantes con úlceras duodenales y/o gástricas se consideraron como el grupo con úlcera péptica, mientras que aquellos que no tenían úlceras se consideraron como el grupo con dispepsia no ulcerosa.

Seguimiento, efectos adversos y cumplimiento

El personal médico explicó minuciosamente a todos los participantes los regímenes de tratamiento y los posibles efectos adversos asociados. Se entregaron instrucciones, tanto verbales como escritas, sobre la importancia de tomar la medicación en los horarios establecidos, y se les recomendó no suspenderla en caso de presentar efectos adversos leves o moderados. Se aconsejó a los participantes que llamaran al médico (RC, AP) si tenían efectos secundarios graves. Se citó a los pacientes entre una y dos semanas después de finalizado el tratamiento para evaluar el cumplimiento y determinar la incidencia de efectos adversos. Éstos se detectaron mediante un cuestionario con preguntas abiertas, y se agruparon en: leves (sin interferencia en la rutina diaria), moderados (efectos limitados en la rutina diaria), graves (efectos marcados en la rutina diaria y suspensión de la medicación) y serios (muerte, hospitalización, discapacidad o intervención necesaria para la prevención de daños permanentes).

Seis a 8 semanas después del final del tratamiento se realizó una prueba del aliento con urea C13 (PAC13) para evaluar la tasa de erradicación de *H. pylori*. No se permitió el uso de IBP, bloqueadores del receptor H2, ni de antibióticos durante las cuatro semanas anteriores a la prueba del aliento con urea. El resultado negativo de PAC13 se consideró como una erradicación exitosa de *H. pylori*. En caso de fracaso de la erradicación (definido como un resultado positivo de la PAC13), los pacientes recibieron un tratamiento de segunda línea.

Análisis estadístico

Se calculó el tamaño de la muestra antes del inicio del estudio, basándose en los datos disponibles en la literatura, asumiendo una tasa de erradicación del 90% para la terapia cuádruple con bismuto y para la terapia dual de dosis alta, para detectar una diferencia del 15% en las tasas de erradicación entre los dos grupos de terapia farmacológica, con una potencia del 80%. Se estimó una pérdida máxima de seguimiento del 10%. El cálculo del tamaño final de la muestra fue 250 pacientes (al menos 130 pacientes por grupo) con un margen de error del 5%. Los resultados de este estudio se analizaron en una población por intención de tratar (ITT) y en una población por protocolo, con un intervalo de con-

fianza (IC) del 95% para cada grupo de tratamiento. El análisis ITT incluyó a todos los pacientes aleatorizados que habían tomado al menos una dosis de la medicación del estudio. El análisis por protocolo incluyó sólo a los pacientes que habían realizado un seguimiento correcto y un cumplimiento de la totalidad del tratamiento con cada medicamento. Para todas las demás variables, se utilizó la prueba exacta de Fisher y la prueba t de Student. Los análisis estadísticos se realizaron mediante el *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) versión 21 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Un valor $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo.

Aspectos éticos

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética Médica de la Clínica El Rosario, de la ciudad de Medellín, y se llevó a cabo de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki y las normas de la Buena

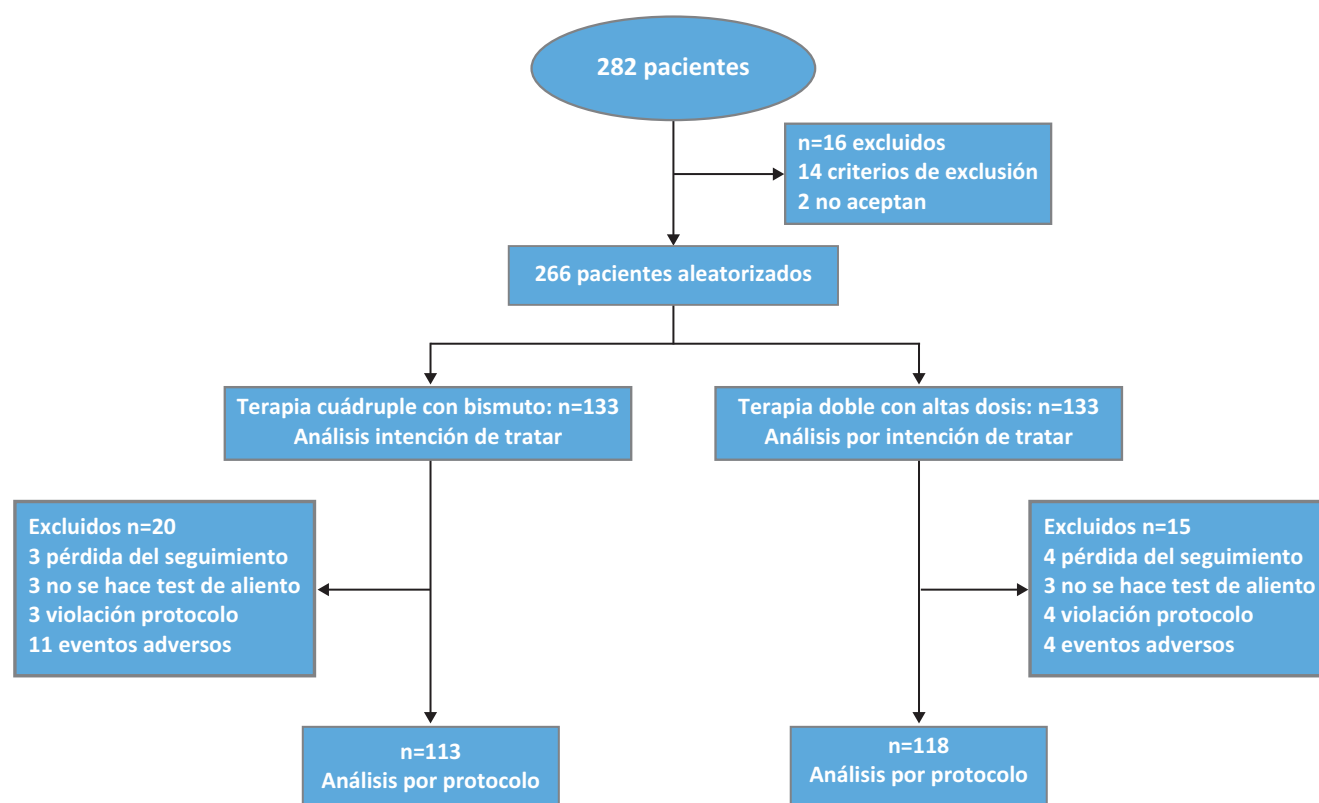
Práctica Clínica. Los participantes dieron voluntariamente su consentimiento informado para participar en el estudio. Todos los autores tuvieron acceso a los datos del estudio y revisaron y aprobaron el manuscrito final.

Resultados

Características de los pacientes

Se evaluaron 282 pacientes para el estudio, de ellos 14 presentaron criterios de exclusión (8 por haber recibido terapia en el último mes con IBP, 2 por haber recibido terapias previas para *H. pylori*, 2 por alergia a la penicilina, 1 por enfermedad maligna intercurrente, 1 por gastrectomía previa) y 2 no aceptaron participar. En total 266 pacientes fueron asignados al azar al grupo de TDA ($n = 133$) o al grupo TCB ($n = 133$). Todos los participantes fueron incluidos en el análisis por intención de tratar (ITT). El diagrama de flujo del estudio se presenta en la Figura 1.

Figura 1. Diagrama de flujo del estudio



Con respecto al análisis demográfico de los dos grupos de estudio, la evaluación de las diferencias en sexo, edad, índice de masa corporal, antecedentes como tabaquismo y consumo de alcohol, no mostraron diferencias signifi-

cativas. En cuanto a las características clínicas y endoscópicas, no hubo diferencias significativas entre los grupos terapéuticos. Los datos de referencia previos al tratamiento se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1. Características demográficas y endoscópicas de los pacientes

		Grupo TCB n=133	Grupo TDA n=133	<i>p</i>
Edad	Años (media ± SD)	48,3 ± 12,1	47,8 ± 14,2	0,46
Sexo	Masculino/Femenino	44/89	48/85	0,32
Índice Masa Corporal	Kg/m ²	23,8	24,1	0,51
Antecedentes	Cigarrillo No/Sí	104/29	102/31	0,83
	Alcohol No/Sí	108/25	106/27	0,77
Endoscopia	Úlcera duodenal	9	11	0,67
	Úlcera Gástrica	10	12	
	Gastritis aguda	21	24	
	Gastritis crónica	102	106	
	Esofagitis	14	16	
	Normal	3	3	
<i>H. pylori</i>	Escaso / Abundante	60/73	55/78	0,49

Tasa de erradicación

La tasa de erradicación por ITT fue del 84,9% y 88,7% respectivamente en los grupos de TCB y TDA ($p = 0,36$). La tasa de erradicación por protocolo fue del 90,3% y 95,7% respectivamente en los grupos con TCB y TDA ($p = 0,04$). Las tasas de erradicación de los dos protocolos mediante el análisis ITT y PP se muestran en la Tabla 2.

Tasas de eventos adversos y cumplimiento de la terapia

Las tasas de eventos adversos fueron del 16,5% en el grupo TDA y del 36,8% en el grupo TCB ($p < 0,01$)

(Tabla 3). Estos efectos adversos incluyeron dolor abdominal, náuseas y vómitos, disgeusia, diarrea, cefalea, y prurito y/o erupción cutánea. En un grupo de pacientes perturbaron notablemente las actividades diarias, lo que motivó la suspensión de la terapia, con una tasa de intolerancia del 3% para el grupo con TDA y del 8,3% en el grupo con TCB ($p = 0,06$).

Como se muestra en la Tabla 4, el análisis univariado mostró que no había ningún factor clínico significativo que influyera en la eficacia del tratamiento de erradicación del *H. pylori*.

Tabla 2. Eficacia en la erradicación del *H. pylori* de ambos tratamientos

	Grupo TCB n=133	Grupo TDA n=133	<i>p</i>
Tasa de erradicación (%) en análisis ITT IC95%	113/133 (84,9%) 83,5 – 90,1	118/133 (88,7%) 87,6 – 90,2	0,364
	Grupo TCB (n=113)	Grupo TDA (n=118)	
Tasa de erradicación (%) en análisis PP IC95%	102/113 (90,3%) 88,6 – 92,4	114/118 (96,6%) 92,3 – 98,3	0,043

Tabla 3. Efectos adversos y cumplimiento de la terapia

Efectos adversos	Grupo TCB n=133	Grupo TDA n=133	p
Dolor abdominal	18	8	0,038
Náusea/Vómito	14	6	0,062
Disgeusia	12	5	0,079
Diarrea	9	5	0,272
Cefalea	7	3	0,197
Brote en piel-Prurito	4	2	0,408
Efectos adversos en total	64	29	<0,001
Pacientes con efectos adversos	49 (36,8%)	22 (16,5%)	<0,001
Intolerancia*	11 (8,3%)	4 (3,0%)	0,063

*Menos de 12 días de terapia (80%).

Tabla 4. Análisis univariado de los factores clínicos que influyen en la eficacia del tratamiento de erradicación de *H. pylori*

Propiedades	n	Erradicación (%)	p	
Edad	< 60 años	173	86,2	0,638
	> 60 años	93	88,6	
Sexo	Femenino	174	87,6	0,556
	Masculino	92	87,0	
Historia de úlcera	No	224	88,4	0,417
	Sí	42	89,1	
Cigarrillo	No	104	88,0	0,416
	Sí	29	82,7	
Alcohol	Sí	29	82,7	0,592
	No	108	87,9	

Discusión

La curación de la infección por *H. pylori* es un reto, debido a que ninguno de los regímenes terapéuticos propuestos logra la erradicación de la bacteria en todos los casos. Por el contrario, existe evidencia de que la tasa de éxito de las diferentes terapias de primera línea es cada vez menor, por lo que un alto número de pacientes requieren dos o más esquemas de tratamiento.¹⁶

Entre los distintos factores que intervienen en el fracaso de la terapia de erradicación, se afirma que ejerce un papel

fundamental la resistencia primaria a la claritromicina y al metronidazol, sobre todo cuando coexisten. Sin embargo, incluso después de adoptar el régimen terapéutico de primera línea en función del patrón de resistencia bacteriana, la tasa de curación sigue siendo inferior al 90%.¹⁷ Por lo tanto, los regímenes terapéuticos empíricos pueden ser infructuosos, y la combinación de fármacos es motivo de preocupación en la erradicación del *H. pylori*.¹⁸

Desde hace más de treinta años, Bayerdörffer describió la terapia dual con altas dosis para la erradicación del *H. pylori*.⁹ Se considera que esta terapia logra una buena tasa de erradicación debido a la baja resistencia de *H. pylori* a la amoxicilina.^{8,19,20} Esto se debe principalmente a que las mutaciones simultáneas en múltiples sitios de los genes relacionados con la proteína de unión a la penicilina para dar lugar a una resistencia significativa, es poco frecuente.²¹ En segundo lugar, la amoxicilina tiene una vida media corta en el plasma, y como antibiótico dependiente del tiempo, su efecto bactericida depende del porcentaje de tiempo de concentración plasmática superior a la concentración mínima inhibitoria. En comparación con el esquema rutinario de dos dosis diarias, el esquema de dosificación de tres o cuatro veces al día dio lugar a un mayor porcentaje de tiempo de concentración plasmática, logrando un mejor efecto bactericida.²² En tercer lugar, el efecto bactericida de la amoxicilina depende del pH, lo que significa que la supresión eficaz del ácido gástrico impide que la amoxicilina se descomponga en el estómago, lo que a su vez aumenta la biodisponibilidad y la concentración plasmática, mejorando la eficacia de la erradicación de *H. pylori*.²³

El efecto inhibitorio de los IBP sobre el ácido gástrico se ve afectado por el polimorfismo del gen CYP2C19, y las correspondientes mutaciones puntuales del gen dieron lugar a distintos tipos metabólicos, produciendo diferencias significativas en el efecto de la supresión del ácido gástrico durante la dosificación rutinaria de los IBP.²⁴⁻²⁶ Cuando los IBP se administran tres a cuatro veces al día, se obtiene un efecto de supresión de la acidez gástrica estable y suficiente, independiente del polimorfismo. Cuando la mediana del pH intragástrico fue > 6 o el pH intragástrico de todo el día fue ≥ 4 en más del 90% del tiempo²⁷ las cepas de *H. pylori* se encontraron en un estado de crecimiento y reproducción activos y se volvieron más sensibles a la amoxicilina.²⁸

En cuanto a la eficacia, los resultados de este estudio mostraron que la tasa de erradicación por ITT fue del 84,9% para la TCB y 88,7% para la TDA ($p = 0,36$), mientras que la tasa de erradicación PP fue del 90,3% y 95,7% en los grupos con TCB y TDA respectivamente, significativamente mayor para la TDA ($p = 0,04$), lo que

coincide con lo reportado en los últimos metaanálisis que la comparan con otras terapias de primera línea.^{15,29}

El interés por la terapia dual como tratamiento de primera línea se revitalizó en la última década; los datos están resumidos en la Tabla 5. No fue posible realizar un análisis de datos agrupados fiable debido a que se probaron diferentes IBP, dosis y duración de la terapia.

Un estudio realizado en 2019 por el Graham y col.³⁰ mostró una alta tasa de erradicación del *H. pylori* con la terapia dual aumentada o de altas dosis, con o sin bismuto (por protocolo 93,3% versus 96,1%; $p = 0,494$ y por intención de tratar 88,8% versus 92,5%; $p = 0,416$); se encontró que la adición del bismuto solo fue beneficiosa para el subgrupo de pacientes fumadores. El artículo concluye que la terapia dual de altas dosis de catorce días fue eficaz y segura para el tratamiento de primera línea, en una región de alta prevalencia de resistencia a los antibióticos. Esta condición de región con alta prevalencia de resistencia a los antibióticos se aplica a nuestra localidad, e incluso en Bogotá, como lo avala un estudio con coautoría de Graham.³¹

La resistencia a los antibióticos y el mal cumplimiento

son los factores de riesgo más importantes para el fracaso de la erradicación. Dado que las cepas siguen siendo sensibles a la amoxicilina y la resistencia secundaria sigue siendo rara, la terapia dual es un régimen de erradicación que vale la pena recomendar. A diferencia de la claritromicina/levofloxacina, la amoxicilina no es susceptible a los factores derivados de las variaciones entre las regiones, la población y los antecedentes de medicación. La aplicación de la terapia dual ayuda a prevenir el uso irracional de los antibióticos y frena la tendencia al aumento de la resistencia a los medicamentos. En teoría, la reducción de los tipos de antibióticos es útil para mitigar los posibles efectos adversos de la erradicación de la infección por *H. pylori*, como la alteración de la flora intestinal, la resistencia secundaria de otras bacterias y el impacto en el metabolismo corporal. Aunque la terapia dual consiste sólo en dos fármacos, y tanto el IBP como la amoxicilina tienen buena seguridad y tolerabilidad, la dosificación frecuente podría tener un impacto adverso en el cumplimiento. En este estudio, se logró un buen cumplimiento mediante una explicación y comunicación eficaces antes de indicar la medicación.

Tabla 5. Estudios con tasas de erradicación con terapia dual alta como primera línea de tratamiento

Estudio	Año	País	Régimen	Días	n	Cura ITT %
Bayerdörffer ⁹	1995	Alemania	Omeprazol 40 mg t.i.d; Amox 750 mg t.i.d	14	134	90,6
Miehlke ³²	2006	Alemania	Omeprazol 40 mg t.i.d; Amox 1 gr t.i.d	14	72	70,0
Furuta ³³	2007	Japón	Lansoprazol 30 mg q.i.d; Amox 500 mg q.i.d	14	45	95,5
Graham ³⁴	2010	EE.UU.	Esomperazol 40 mg t.i.d; Amox 750 mg b.i.d	14	36	72,2
Ince ³⁵	2014	Turquía	Omeprazol 20 mg q.i.d; Amox 1 gr b.i.d	14	74	81,1
Attumi ³⁶	2014	EE.UU.	Dexlansoprazol 120 mg b.i.d; Amox 1 gr b.i.d	14	13	53,8
Zullo ¹¹	2015	Italia	Esomperazol 40 mg t.i.d; Amox 1 gr t.i.d	10	56	87,5
Yang ¹³	2015	Taiwán	Rabeprazol 20 mg q.i.d; Amox 750 mg q.i.d	14	50	95,3
Kwack ³⁷	2016	Corea	Ilaprazole 40 mg b.i.d; Amox 750 mg q.i.d	14	29	79,3
Sapmaz ¹²	2017	Turquía	Rabeprazol 20 mg t.i.d; Amox 750 mg t.i.d	14	98	84,7
Hu ³⁸	2017	China	Rabeprazol 20 mg q.i.d; Amox 750 mg q.i.d	14	87	81,6
Tai ³⁹	2019	Taiwán	Esomperazol 40 mg t.i.d; Amox 750 mg q.i.d	14	120	91,7
Yu&Graham ⁴⁰	2019	China	Esomperazol 40 mg b.i.d; Amox 1 gr t.i.d	14	80	92,5
Yang ⁴¹	2019	China	Esomperazol 20 mg q.i.d; Amox 750 mg q.i.d	14	116	87,9
Öztürk ⁴²	2020	Turquía	Rabeprazol 20 mg t.i.d; Amox 1 gr t.i.d	14	141	91,3
Meriem ⁴³	2020	Marruecos	Esomperazol 40 mg b.i.d; Amox 1 gr t.i.d	14	130	64,6
Hwong-Ruey ⁴⁴	2020	Malasia	Rabeprazol 20 mg q.i.d; Amox 1 gr t.i.d	14	97	92,8
Buitrago&Ruiz ²³	2021	Colombia	Esomperazol 40 mg t.i.d; Amox 1 gr t.i.d	14	108	86,0
Estudio Actual	2021	Colombia	Esomperazol 40 mg t.i.d; Amox 1 gr t.i.d	14	113	88,7

Recientemente se ha aprobado el vonoprazan, un bloqueador de ácido competitivo con el potasio, para tratar la infección por *H. pylori*; se lo considera un agente más rápido, potente y de acción más prolongada que los IBP tradicionales.⁴⁵ Un estudio retrospectivo realizado en una pequeña muestra en Japón demostró que la terapia dual con vonoprazan 20 mg dos veces por día y amoxicilina 500 mg tid durante 7 días ha logrado una tasa de erradicación del 92,9% en el análisis ITT.⁴⁶ Por lo tanto, es imperativo realizar más ensayos clínicos para evaluar la eficacia de la terapia dual sustituyendo los IBP tradicionales por vonoprazan.

En cuanto a los efectos adversos, en la TDA se presentan en menor medida que en las terapias cuádruples, independientemente de la duración, mientras que la terapia cuádruple con bismuto durante 14 días representó mayores efectos adversos que la terapia secuencial, la terapia híbrida y la terapia concomitante por más de 10 días.

El presente estudio tiene como limitaciones que se ha realizado sólo en tres centros, y se necesitan estudios multicéntricos para determinar la eficacia de la erradicación en diferentes regiones, poblaciones y condiciones en el futuro. En segundo lugar, en este estudio no se midieron el pH intragástrico ni la concentración plasmática de amoxicilina en los pacientes, por lo que no se puede extraer ninguna conclusión sobre la coherencia entre la eficacia de erradicación y el mecanismo bactericida de la terapia dual. En tercer lugar, debe confirmarse si los resultados de este estudio son adecuados para otras poblaciones (europeas y americanas) con la realización de nuevas investigaciones.

Conclusiones

En comparación con la terapia triple más bismuto, la terapia dual de altas dosis por 14 días con esomeprazol (40 mg tres veces por día) y amoxicilina (1000 mg tres veces por día) ha logrado mayores tasas de erradicación, ha presentado menos eventos adversos y un mejor cumplimiento en pacientes tratados por infección por *H. pylori*. Se evidenció una tendencia a una menor tasa de cumplimiento con una prevalencia de eventos adversos significativamente mayor con la terapia cuádruple con bismuto.

Agradecimientos. Especial reconocimiento al Proyecto sostenibilidad de la Vicerrectoría de Investigación de la Universidad de Antioquia, Medellín-Colombia, por su apoyo.

Consentimiento para la publicación. Para la confección de este manuscrito, se utilizaron datos anonimizados que no han distorsionado su significado científico.

Propiedad intelectual. Los autores declaran que los datos, las tablas y las figuras presentes en el manuscrito son originales y fueron realizados en sus instituciones pertenecientes.

Financiamiento. Financiamiento. Los autores declaran que no hubo fuentes de financiación externas.

Conflicto de interés. Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación con este artículo.

Aviso de derechos de autor



© 2022 Acta Gastroenterológica Latinoamericana. Este es un artículo de acceso abierto publicado bajo los términos de la Licencia Creative Commons Attribution (CC BY-NC-SA 4.0), la cual permite el uso, la distribución y la reproducción de forma no comercial, siempre que se cite al autor y la fuente original.

Cite este artículo como: Castaño Llano R, Piñeres A, Toro Calle J y col. Erradicación de primera línea de *Helicobacter pylori* con terapia dual de altas dosis versus terapia cuádruple con bismuto por 14 días: estudio multicéntrico, prospectivo y aleatorizado. Acta Gastroenterol Latinoam. 2022; 52(2):241-250. <https://doi.org/10.52787/agl.v52i2.179>

Referencias

- Jessurun J. *Helicobacter pylori*: an evolutionary perspective. Histopathology. 2021 Jan 1;78(1):39-47.
- Bravo LE, Cortes A, Carrascal E, Jaramillo R, García LS, Bravo PE, et al. *Helicobacter pylori*: patología y prevalencia en biopsias gástricas en Colombia. Colombia Médica. 2003;34(3):124-31.
- Correa G. S, Cardona A. AF, Correa G. T, Correa L. LA, García G. HI, Estrada M. S. Prevalence of *Helicobacter pylori* and histopathological features in gastric biopsies from patients with dyspeptic symptoms at a referral center in Medellín. Revista Colombiana de Gastroenterología. 2016 Jan 1;31(1):9-15.
- Roldan I, Castaño R, Navas M. Mutaciones en el gen ARNr 23S de *Helicobacter pylori* asociadas con resistencia a claritromicina en pacientes atendidos en una unidad de endoscopia en Medellín, Colombia. Biomédica. 2019 Aug 1;39(Supl 2):117-29.
- Castaño R, Ruiz M, Martínez C, Naranjo F, Campuzano-Maya G, Sanín E, et al. Evaluación para comparar dos esquemas de terapia estándar (7 frente a 10 días) contra el *Helicobacter pylori*, con seguimiento clínico a un año. Rev Colomb Gastroenterol. 2012;27(7):80-7.

6. Castaño R, Ruiz M, Campuzano-Maya G, Sanín F, Puerta J, Calvo-Betancur V, *et al.* Estudio aleatorizado comparando una primera línea de terapia estándar contra *H. pylori* con claritromicina versus levofloxacina por 10 días. *Rev Colomb Gastroenterol.* 2013;28(2):101-8.
7. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, *et al.* Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut.* 2015 Sep;64(9):1353-67.
8. Malfertheiner P, Megraud F, 'morain O. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut.* 2017;66:6-30.
9. Bayerdörffer E, Miehle S, Mannes GA, Sommer A, Höchter W, Weingart J, *et al.* Double-blind trial of omeprazole and amoxicillin to cure *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcers. *Gastroenterology.* 1995;108(5):1412-7.
10. Miehle S, Mannes GA, Lehn N, Hele C, Stolte M, Bayerdörffer E. An increasing dose of omeprazole combined with amoxicillin cures *Helicobacter pylori* infection more effectively. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics.* 1997;11(2):323-9.
11. Zullo A, Ridola L, De Francesco V, Gatta L, Hassan C, Alvaro D, *et al.* High-dose esomeprazole and amoxicillin dual therapy for first-line *Helicobacter pylori* eradication: A proof of concept study. *Annals of Gastroenterology.* 2015;28(4):448-51.
12. Sapmaz F, Kalkan IH, Atasoy P, Basyigit S, Guliter S. A Non-Inferiority Study : Modified Dual Therapy Consisting Higher Doses of Rabepazole Is as Successful as Standard Quadruple Therapy in Eradication of *Helicobacter pylori.* 2015;6:1-6.
13. Yang JC, Lin CJ, Wang HL, Chen J De, Kao JY, Shun CT, *et al.* High-dose dual therapy is superior to standard first-line or rescue therapy for *Helicobacter pylori* infection. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2015;13(5):895-905.e5.
14. Zhu YJ, Zhang Y, Wang TY, Zhao JT, Zhao Z, Zhu JR, *et al.* High dose PPI-amoxicillin dual therapy for the treatment of *Helicobacter pylori* infection: a systematic review with meta-analysis. *Therapeutic Advances in Gastroenterology.* 2020;13:1-12.
15. Yang X, Wang JX, Han SX, Gao CP. High dose dual therapy versus bismuth quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication treatment: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (United States).* 2019;98(7):1-7.
16. Shah SC, Iyer PG, Moss SF. AGA Clinical Practice Update on the Management of Refractory *Helicobacter pylori* Infection: Expert Review. *Gastroenterology.* 2021 Apr 1;160(5):1831-41.
17. Zagari RM, Frazzoni L, Marasco G, Fuccio L, BAZZOLI F. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: A clinical practice update. Vol. 112, *Minerva Medica.* Edizioni Minerva Medica; 2021. p. 281-7.
18. Zullo A. The current role of dual therapy for treatment of *Helicobacter pylori:* Back to the future? *European Journal of Gastroenterology and Hepatology.* 2020;32(5):555-6.
19. Shah SC, Iyer PG, Moss SF. AGA Clinical Practice Update on the Management of Refractory *Helicobacter pylori* Infection: Expert Review. *Gastroenterology.* 2021;160(5):1831-41.
20. Caldas M, Pérez-Aisa Á, Castro-Fernández M, Bujanda L, Lucendo AJ, Rodrigo L, *et al.* European registry on *Helicobacter pylori* management: Effectiveness of first and second-line treatment in Spain. *Antibiotics.* 2021;10(1):1-15.
21. Megraud F, Bruyndonckx R, Coenen S, Wittkop L, Huang TD, Hoebeke M, *et al.* *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe in 2018 and its relationship to antibiotic consumption in the community. *Gut.* 2021 May 10.
22. Yun J, Wu Z, Qi G, Han T, Zhang D. The high-dose amoxicillin-proton pump inhibitor dual therapy in eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Expert Review of Gastroenterology and Hepatology.* 2021;15(2):149-57.
23. Buitrago-Laguado EJ, Ruiz-Linares CE. Tesis - Eficacia de la terapia dual para erradicación de *H. pylori* en una población colombiana. [Bogotá]: Universidad Nacional de Colombia; 2021.
24. Lima JJ, Thomas CD, Barbarino J, Desta Z, Van Driest SL, El Rouby N, *et al.* Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2C19 and Proton Pump Inhibitor Dosing. *Clinical Pharmacology and Therapeutics.* 2020;0(0):1-7.
25. Arévalo-Galvis A, Otero-Regino WA, Ovalle-Celis GN, Rodríguez-Gómez ER, Trespalacios-Rangel AA. Prevalence of CYP2C19 polymorphism in Bogotá, Colombia: The first report of allele *17. *PLoS ONE.* 2021;16(1 January 2021):1-12.
26. Díaz-Ordóñez L, Ramírez-Montaña D, Candelo E, González-Restrepo C, Silva-Peña S, Rojas CA, *et al.* Evaluation of CYP2C19 Gene Polymorphisms in Patients with Acid Peptic Disorders Treated with Esomeprazole. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine.* 2021 Apr;Volume 14:509-20.
27. Sahara S, Sugimoto M, Uotani T, Ichikawa H, Yamade M, Kagami T, *et al.* Potent gastric acid inhibition over 24 hours by 4-times daily dosing of esomeprazole 20 mg. *Digestion.* 2015 Jun 15;91(4):277-85.
28. Wang YC, Chen YP, Ho CY, Liu TW, Chu CH, Wang HY, *et al.* The Impact of Gastric Juice pH on the Intraluminal Therapy for *Helicobacter pylori* Infection. *J Clin Med.* 2020 Jun 14;9(6):1852.
29. Zhu YJ, Zhang Y, Wang TY, Zhao JT, Zhao Z, Zhu JR, *et al.* High dose PPI-amoxicillin dual therapy for the treatment of *Helicobacter pylori* infection: a systematic review with meta-analysis. Vol. 13, *Therapeutic Advances in Gastroenterology.* SAGE Publications Ltd; 2020.
30. Yu L, Luo L, Long X, Liang X, Ji Y, Graham DY, *et al.* High-dose PPI-amoxicillin dual therapy with or without bismuth for first-line *Helicobacter pylori* therapy: A randomized trial. *Helicobacter.* 2019 Aug 1;24(4).
31. Trespalacios-Rangél AA, Otero W, Arévalo-Galvis A, Poutou-Piñales RA, Rimbara E, Graham DY. Surveillance of levofloxacin resistance in *Helicobacter pylori* isolates in Bogotá-Colombia (2009-2014). *PLoS ONE.* 2016 Jul 1;11(7).
32. Miehle S, Hansky K, Schneider-Brachert W, Kirsch C, Morgner A, Madisch A, *et al.* Randomized trial of rifabutin-based triple therapy and high-dose dual therapy for rescue treatment of *Helicobacter pylori* resistant to both metronidazole and clarithromycin. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics.* 2006 Jul;24(2):395-403.
33. Furuta T, Shirai N, Kodaira M, Sugimoto M, Nogaki A, Kuriyama S, *et al.* Pharmacogenomics-based tailored versus standard therapeutic regimen for eradication of *H. pylori.* *Clinical Pharmacology and Therapeutics.* 2007 May 10;81(4):521-8.
34. Graham DY, Javed SU, Keihanian S, Abudayyeh S, Opekun AR. Dual proton pump inhibitor plus amoxicillin as an empiric anti-*H. pylori* therapy: Studies from the United States. *Journal of Gastroenterology.* 2010;45(8):816-20.
35. Ince AT, Tozlu M, Baysal B, Şentürk H, Arici S, Özden A. Yields of dual therapy containing high-dose proton pump inhibitor in eradication of *H. pylori* positive dyspeptic patients. *Hepato-Gastroenterology.* 2014 Jul 1;61(133):1454-8.

36. Attumi TA, Graham DY. High-Dose Extended-Release Lansoprazole (Dexlansoprazole) and Amoxicillin Dual Therapy for *Helicobacter pylori* Infections. *Helicobacter*. 2014;19(4):319-22.
37. Kwack W, Lim Y, Lim C, Graham DY. High Dose Ilaprazole/ Amoxicillin as First-Line Regimen for *Helicobacter pylori* Infection in Korea. *Gastroenterol Res Pract*. 2016;2016:1648047.
38. Zhou C, Hu Y, Xiao Y, Yin W. Current treatment of tracheoesophageal fistula. *Ther Adv Respir Dis*. 2017;11(4):173-80.
39. Tai WC, Liang CM, Kuo CM, Huang PY, Wu CK, Yang SC, et al. A 14 day esomeprazole- And amoxicillin-containing high-dose dual therapy regimen achieves a high eradication rate as first-line anti-*Helicobacter pylori* treatment in Taiwan: a prospective randomized trial. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2019;74(6):1718-24.
40. Yu L, Luo L, Long X, Liang X, Ji Y, Graham DY, et al. High-dose PPI-amoxicillin dual therapy with or without bismuth for first-line *Helicobacter pylori* therapy: A randomized trial. *Helicobacter*. 2019 Aug 1;24(4).
41. Yang J, Zhang Y, Fan L, Zhu YJ, Wang TY, Wang XW, et al. Eradication Efficacy of Modified Dual Therapy Compared with Bismuth-Containing Quadruple Therapy as a First-Line Treatment of *Helicobacter pylori*. *American Journal of Gastroenterology*. 2019;114(3):437-45.
42. Öztürk K, Kurt Ö, Çelebi G, Şarlak H, Karakaya MF, Demirci H, et al. High-dose dual therapy is effective as first-line treatment for *Helicobacter pylori* infection. *Turkish Journal of Gastroenterology*. 2020;31(3):234-8.
43. Meriem Z, Elmekkaoui A, Bouqfar M, Zazour A, Khannoussi W, Kharrasse G, et al. Non-Bismuth Quadruple Therapy, Sequential Therapy or High-Dose Esomeprazole and Amoxicillin Dual Therapy for First-Line *Helicobacter pylori* Eradication: A Prospective Randomized Study. *Cureus*. 2020;12(12).
44. Hwong-Ruey Leow A, Chang JV, Goh KL. Searching for an optimal therapy for *H. pylori* eradication: High-dose proton-pump inhibitor dual therapy with amoxicillin vs. standard triple therapy for 14 days. *Helicobacter*. 2020;25(5):10-4.
45. Abadi ATB, Ierardi E. Vonoprazan and *Helicobacter pylori* treatment: A lesson from Japan or a limited geographic phenomenon? Vol. 10, *Frontiers in Pharmacology*. Frontiers Media S.A.; 2019.
46. Furuta T, Yamade M, Kagami T, Uotani T, Suzuki T, Higuchi T, et al. Dual Therapy with Vonoprazan and Amoxicillin Is as Effective as Triple Therapy with Vonoprazan, Amoxicillin and Clarithromycin for Eradication of *Helicobacter pylori*. Vol. 101, *Digestion*. S. Karger AG; 2020. p. 743–51.

Crecimiento de niños con síndrome de intestino corto neonatal: relación con la edad gestacional

Adriana Fernández  · Rosana Vagni  · Verónica Garrido  · Gisela Merlo  · Natalia Delgado 
Analía Cabrera  · Romina Vega  · Alejandro Viqueiras  · Ana Cabral  · Humberto Fain 
Corina Dlugoszewski  · Horacio F González 

Grupo RIANA (Red Interdisciplinaria de Atención Nutricional Ambulatoria), Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2022;52(2):251-257

Recibido: 14/03/2022 / Aceptado: 22/05/2022 / Publicado online: 27/06/2022 / <https://doi.org/10.52787/agl.v52i2.187>

Resumen

Introducción. Se ha descrito que la falla intestinal crónica secundaria a síndrome de intestino corto resulta en un impacto sobre el crecimiento de los niños. **Objetivo.** Comparar el crecimiento de niños con falla intestinal crónica secundaria a síndrome de intestino corto neonatal entre los recién nacidos de edad gestacional ≥ 36 semanas y 6 días grupo 1 y < 36 semanas grupo 2, evaluados a los dos años de vida y durante la niñez. **Métodos.** Estudio longitudinal, retrospectivo, analítico, de niños con síndrome de intestino corto neonatal y falla intestinal crónica. Se observó el crecimiento, z score peso/edad, z score Talla/Edad y z score de índice de masa corporal/edad (Organización Mundial de la Salud) a los 2 años de edad; a posteriori, analizamos el inicio y el final de un período de

un año entre los 2-9 años de edad de los mismos pacientes.

Resultados. Grupo 1: 13 pacientes, grupo 2: 8 pacientes. Se encontró un mayor impacto en z-score de talla/edad en el grupo 2 a los 2 años ($p = 0,008$). Durante el período analizado luego de los 2 años, se observó que el z-score de peso/edad y el z-score de índice de masa corporal/edad se mantuvieron estables, mientras que el z-score de talla/edad empeoró en ambos grupos. **Conclusión.** Los niños con < 36 semanas de edad gestacional tuvieron un mayor impacto en el crecimiento longitudinal a los 2 años y ambos grupos estudiados tuvieron un impacto negativo en el crecimiento en talla luego de los 2 años.

Palabras claves. Síndrome de intestino corto, falla intestinal, crecimiento, Nutrición Parenteral Domiciliaria, prematuridad.

Growth of Children with Neonatal Short Bowel Syndrome: Its Relationship to Gestational Age

Summary

Introduction. It has been described that children with chronic intestinal failure secondary to short bowel syndrome have an impact on growth. **Objective.** To compare the growth of children with chronic intestinal failure secondary to neonatal short bowel syndrome between newborns of gestational age ≥ 36 weeks and 6 days Group 1 and < 36 weeks Group 2, evaluated at two years of age and during childhood. **Methods.** Longitudinal, retrospective, analytical study of children with neonatal short bowel syndrome

Correspondencia: Adriana Fernández
Correo electrónico: adrianafernandezlp@gmail.com

and chronic intestinal failure. Growth, weight/age z-score, height/age z-score and body mass index/age z-score (World Health Organization) were determined at 2 years of age; a posteriori, we analyzed the beginning and end of a period of one year between 2-9 years of age of the same patients. **Results.** Group 1: 13 patients, Group 2: 8 patients. A greater impact on height/age z-score was found in Group 2 at 2 years ($p < 0.008$). During the analyzed period after 2 years, it was observed that the weight/age z-score and the body mass index z-score/age remained stable, while the height/age z-score worsened in both groups. **Conclusion.** Children with < 36 -weeks of gestational age had a greater impact on longitudinal growth at 2 years and both groups studied had a negative impact on height growth after 2 years.

Keywords. Short bowel syndrome, intestinal failure, growth, home parenteral nutrition, prematurity.

Abreviaturas

FIC: Falla intestinal crónica.

SIC: Síndrome de intestino corto.

NP: Nutrición parenteral.

AVC: Accesos vasculares centrales.

EG: Edad gestacional.

Z T/E: z-score de talla/edad.

Z P/E: z-score de peso/edad.

Z IMC/Edad: Índice de masa corporal/edad.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

NPD: Nutrición parenteral domiciliaria.

Introducción

La falla intestinal (FI) secundaria a síndrome de intestino corto (SIC) en pediatría es una entidad poco frecuente, pero de muy alta morbimortalidad.¹

Los casos más graves de SIC cursan con falla intestinal crónica, una condición clínica caracterizada por una grave malaabsorción de fluidos, electrolitos, macro y micronutrientes. Por lo tanto, estos pacientes serán dependientes de la nutrición parenteral (NP) en forma prolongada o permanente² y deberán contar con la atención de un equipo de rehabilitación intestinal experto en la patología.^{3,4}

La causa más frecuente de falla intestinal en pediatría es el síndrome de intestino corto de origen neonatal, secundario a malformaciones digestivas congénitas, vólvulo o enteritis necrotizante.^{5,6} La incidencia es mayor en recién nacidos pretérminos que en recién nacidos de término.^{7,8}

El crecimiento en estos niños es afectado por diferentes causas, sobre todo en las primeras etapas de la vida: alteraciones hidroelectrolíticas, aportes inadecuados, complicaciones asociadas a la enfermedad de base, cirugías reiteradas y causas relacionadas con complicaciones de la nutrición parenteral prolongada: hepatopatía asociada a la FI,^{9, 10} complicaciones asociadas a los accesos venosos centrales (AVC),¹¹ osteopatía, alteraciones renales.^{12, 13} Se suman a estas complicaciones mencionadas las comorbilidades asociadas a la prematuridad.^{14, 15}

El objetivo del estudio es comparar el crecimiento de niños con SIC neonatal y FI nacidos con edad gestacional (EG) \geq de 36 semanas y 6 días, con niños con EG $<$ de 36 semanas a los dos años de vida y al inicio y al final de un período de un año posterior a los dos años de edad.

Materiales y métodos

Estudio longitudinal, retrospectivo, analítico, sobre la base de datos de niños con SIC neonatal y FI crónica, dependientes de NP domiciliaria (NPD). Se registraron z score peso/edad (z P/E), z score talla/edad (z T/E) y z score IMC/edad (z IMC/E) a los 2 años de edad y, a posteriori, analizamos el inicio y el final de un período de un año entre los 2-9 años de edad de los mismos pacientes. Los datos fueron comparados con las curvas de crecimiento de la [Organización Mundial de la Salud \(OMS\)](#). Los pacientes fueron analizados en dos grupos: G1 \geq 36 semanas y 6 días de EG y G2 $<$ 36 y 5 días semanas de EG.

El análisis estadístico se realizó con el software R versión 4.0.3. Se estudió la normalidad de las variables mediante el test de Shapiro-Wilk. Los datos no paramétricos se informaron como mediana (IQR: rango intercuartílico). Para comparar las variables entre los niños del G1 y G2, se usó el test de Mann-Whitney, según correspondiera. Para el cambio en las variables antropométricas luego de un año de tratamiento, se utilizó el test de Wilcoxon de rangos signados. En todos los casos, se consideró significativo un p - valor $< 0,05$.

Consideraciones éticas

Por la característica retrospectiva del estudio, no se requirió la aprobación de la junta de revisión institucional o del Comité de Ética.

Para proteger la identidad del registro de los participantes, los datos personales fueron disociados e incorporados a otra base de datos con un código.

Resultados

Fueron analizados 21 niños, 50% masculinos; G1, 13 pa-

cientes, G2, 8 pacientes. Todos recibieron $\geq 60\%$ de las calorías no proteicas en NP sobre la ecuación de gasto energético de Schofield durante todo el período observado.

El índice de infecciones asociadas a los AVC fue de 1,6/1000 días de NP y ningún paciente presentó hepatopatía asociada a la FI durante el año observado luego del segundo año de vida.

En la Tabla 1 se observan las diferencias entre los dos

grupos estudiados en EG, peso de nacimiento y talla/edad a los dos años de vida (véase la diferencia de zT/E a los dos años en el Gráfico 1).

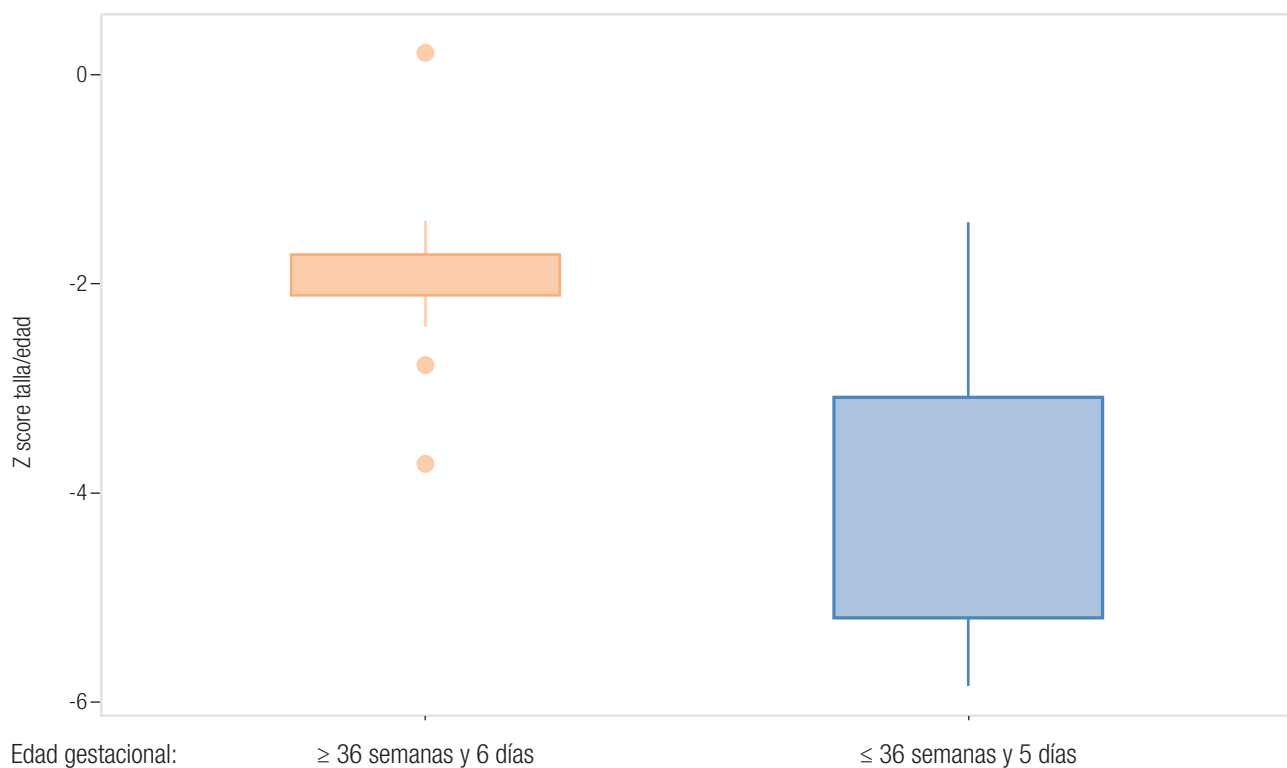
En la segunda parte del análisis se observó el crecimiento de los mismos niños en ambos grupos al inicio y al final de un período de un año entre los 2 y 9 años de edad. La edad mediana del G1 fue de 4,5 años (2,5 - 5) y el G2 4,75 (3 - 6,88), ($p = 0,255$).

Tabla 1. Comparación de edad gestacional, peso de nacimiento, talla/edad y z score de talla/edad a los dos años entre el grupo 1 y grupo 2

	Grupo 1 (n = 13)	Grupo 2 (n = 8)	p valor
EG	37 (36,9 – 39)	34 (33,75 – 35)	< 0,001
PN	2850 (2830, 3500)	2205 (1927,50 – 2410)	< 0,001
Talla a los 2 años	0,81 (0,03)	0,75 (0,05)	0,009
z T a los 2 años	-2,01 (-2,09 – -1,69)	-3,69 (-5,19 – -3,07)	0,008

*Talla a los 2 años expresada como media (desvío), el resto como mediana (IQR).

Gráfico 1. Diferencias de Z score de talla/edad entre los grupos 1 y 2 a los dos años de vida



*p valor 0,008.

En la Tabla 2 se observan las diferencias de los indicadores del estado nutricional entre el inicio y final del año estudiado en ambos grupos; el z score de P/E e

IMC/E no presentan cambios significativos (Gráfico 2 y 3) pero el z score de talla/edad empeora para ambos grupos (véase Gráfico 4).

Tabla 2. Diferencias en z score de talla/edad, peso/edad e IMC al inicio y al final del año entre los 2 y 9 años de edad, observado para el grupo 1 y el grupo 2, y entre ambos grupos

	Grupo 1 (n = 13)			Grupo 2 (n = 8)			°p valor
	Inicio	Al año	^a p valor	Inicio	Al año	^b p valor	
z score T/E	-2,84 (-3,35 – -1,93)	-3,24 (-4,05 – -2,84)	0,313	-3,95 (-4,40 – -2,71)	-4,13 (-4,53 – -3,82)	0,036	0,218
z score P/E	-1,89 (0,83)	-1,23 (0,76)	0,033	-3,13 (1,16)	-2,19 (1,29)	0,006	0,562
z score IMC/E	-0,09 (-0,78 – 0,52)	0,04 (-0,34 – -0,57)	0,039	-0,26 (-1,44 – 0,39)	0,32 (0,01 – -0,48)	0,043	0,469

^ap-valor correspondiente a la comparación inicio-al año para G1.

^bp-valor correspondiente a la comparación inicio-al año para G2.

^cp-valor correspondiente a comparar los cambios inicio-año entre los grupos 1 y 2.

Gráfico 2. Diferencias de z score de peso/edad al inicio y al final del período entre los 2 y 9 años, observado entre el grupo 1 y el grupo 2

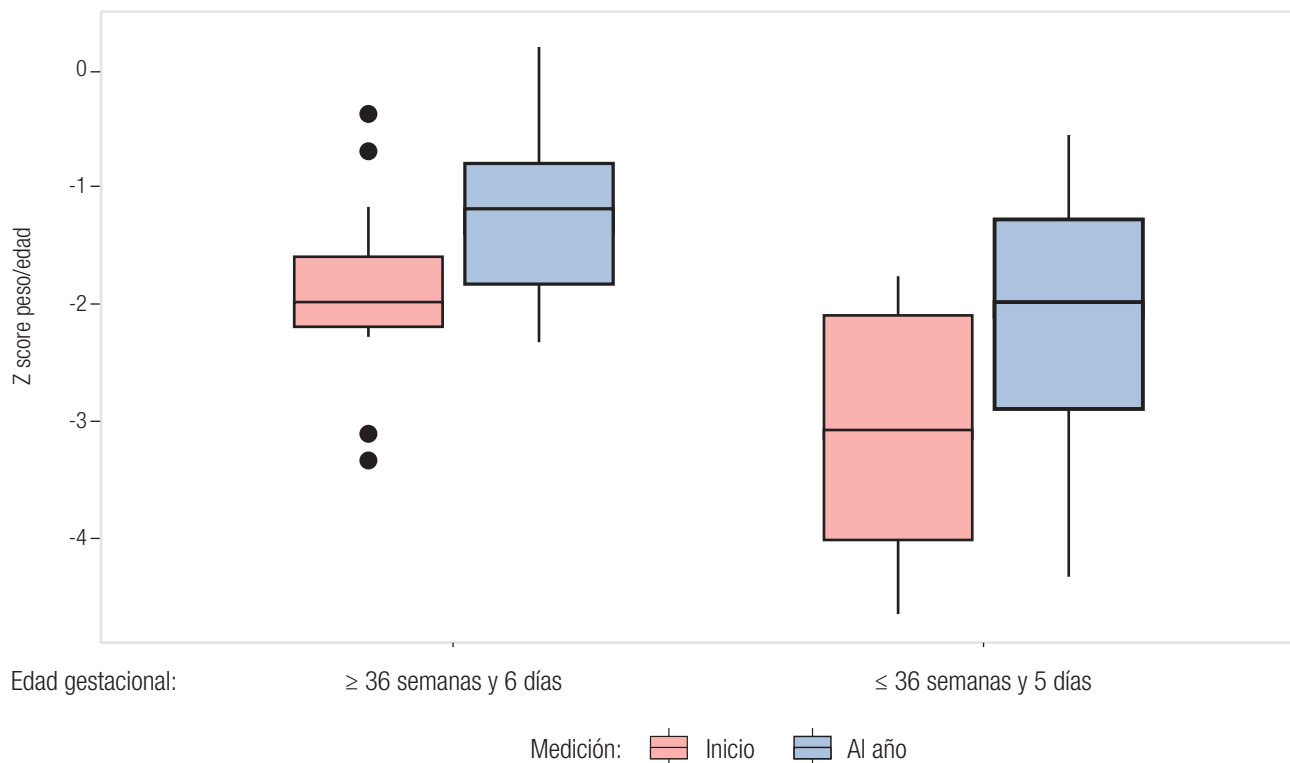


Gráfico 3. Diferencias de z score de IMC/edad al inicio y al final del período observado entre el grupo 1 y el grupo 2

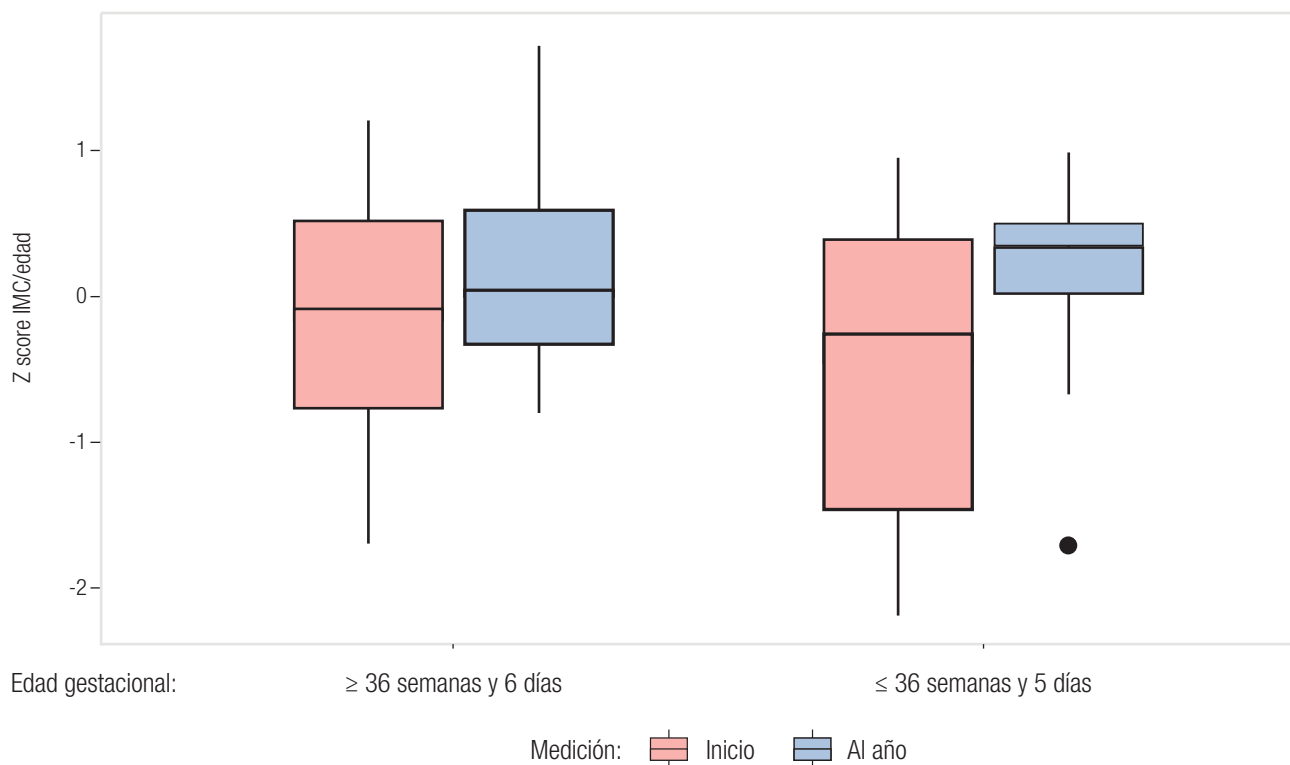
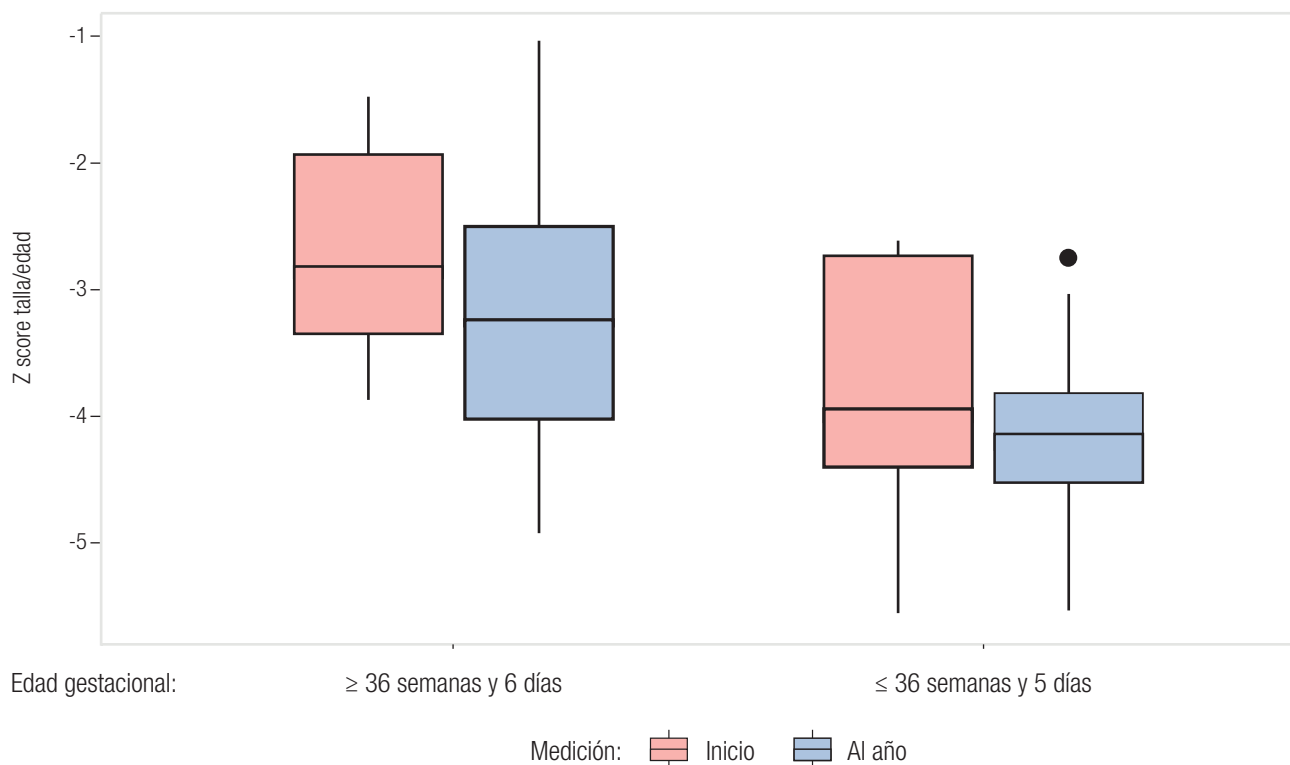


Gráfico 4. Diferencias de z score de talla/edad al inicio y al final del período observado el grupo 1 y grupo 2



*p valor 0,006.

Discusión

En este trabajo se observa un mayor impacto en el crecimiento longitudinal en los niños nacidos con EG < 36 semanas (G2). Durante la niñez, ambos se mantienen sin cambios significativos en peso/edad e IMC/Edad, pero empeoran en zT/E, con mayor impacto en los del G2.

Lograr un crecimiento adecuado es un objetivo principal en el tratamiento de la FI secundaria a SIC en pediatría,¹⁶ pero pocos trabajos lo mencionan entre sus resultados. En una revisión sistemática sobre 70 trabajos acerca de niños con FI dependientes de NP prolongada, Nagelkerke y col. observó que solo 23 incluían el crecimiento como un resultado.¹⁷

Fue observado un impacto negativo en el crecimiento en aquellos niños que dependen de la NP prolongada desde etapas tempranas,¹⁸ pero, actualmente, existen escasas recomendaciones sobre los aportes nutricionales en NP para niños con retraso de crecimiento en talla.^{19, 20}

Hill y col. analizaron a 45 pacientes que recibían nutrición parenteral domiciliaria (NPD), entre 5 y 17 años, con FI, y observaron que el 50% presentaba baja talla y un tercio, baja densidad ósea.²¹

Pichler J y col. analizaron el crecimiento y la composición corporal de 34 niños con FI crónica, y encontraron un déficit de crecimiento, de peso y de masa magra en todos ellos.²²

En nuestro medio, Dalieri M y col., sobre 27 pacientes con FI secundaria a SIC neonatal, informaron que el 27% presentó una talla inferior a z score de <-2 a los 2 años de vida, sin discriminar a los pretérminos.²³

Entre las debilidades de nuestro trabajo, debemos remarcar que se trata de un estudio retrospectivo en una base de datos obtenidos de pacientes externados en nutrición parenteral domiciliaria. Por lo tanto, no pudimos precisar información sobre algunos antecedentes perinatales y complicaciones de la etapa neonatal.

Sin embargo, creemos que, a pesar de que el n muestral es limitado, se trata de una patología de baja incidencia poblacional sobre la cual no son frecuentes los reportes en nuestro medio, y hallamos que la fortaleza es el seguimiento a largo plazo de pacientes complejos con NPD prolongada por un equipo interdisciplinario de expertos.

Conclusión

Los RNPT con EG < de 36 semanas presentaron un impacto mayor en la talla que los de >36 semanas y 6 días, tanto a los dos años como en etapa posterior, mientras que el IMC/E se mantuvo sin cambios significativos. Esta observación no es, en general, puntualizada en otros es-

tudios de SIC y creemos que debiera diferenciarse por tratarse de una población de mayor riesgo.

Consentimiento para la publicación. Para la confección de este manuscrito, se utilizaron datos anonimizados que no han distorsionado su significado científico.

Propiedad intelectual. Los autores declaran que los datos, las tablas y los gráficos presentes en el manuscrito son originales y fueron realizados en sus instituciones pertenecientes.

Financiamiento. Los autores declaran que no hubo fuentes de financiación externas.

Conflicto de interés. Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación con este artículo.

Aviso de derechos de autor



© 2022 Acta Gastroenterológica Latinoamericana. Este es un artículo de acceso abierto publicado bajo los términos de la Licencia Creative Commons Attribution (CC BY-NC-SA 4.0), la cual permite el uso, la distribución y la reproducción de forma no comercial, siempre que se cite al autor y la fuente original.







Cite este artículo como: Fernández A, Vagni R, Garrido V y col. Crecimiento de niños con síndrome de intestino corto neonatal: relación con la edad gestacional. Acta Gastroenterol Latinoam. 2022; 52(2):251-257. <https://doi.org/10.52787/agl.v52i2.187>

Referencias

1. Fernández A, Desantadina V, Balacco M, Busoni V, Cabral A, Cosentino S, et al. Dalieri M, Dlugozewski C, Fabeiro M, Fain H, Hassan AS, Martínez MI, Martínez S, Saure C, Sosa P, Strasnoy I, Rumbo C, Vagni R. Guía clínica para el manejo de la falla intestinal secundaria a síndrome de intestino corto en pediatría. Arch Argent Pediatr. 2021t;119(5): e441-e472.
2. D'Antiga L, Goulet O. Intestinal failure in children: the European view. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2013;56:118-26.
3. Chandra R, Kesavan A. Current treatment paradigms in pediatric short bowel syndrome. Clin Journal Gastroenterol. 2018;11:103-12.
4. Merritt RJ, Cohran V, Raphael BP, et al. Intestinal Rehabilitation Programs in the Management of Pediatric Intestinal Failure and Short Bowel Syndrome. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2017;65(5):588-96.

5. Mutanen A, Wales PW. Etiology and prognosis of pediatric short bowel syndrome. *Semin Pediatr Surg.* 2018;27(4):209-17.
6. Mezzoff EA, Cole CR, Cohran VC. Etiology and Medical Management of Pediatric Intestinal Failure. *Gastroenterol Clin North Am.* 2019;48(4):483-98.
7. Wales PW, de Silva N, Kim J, Lecce L, *et al.* Neonatal short bowel syndrome: population-based estimates of incidence and mortality rates. *J Pediatr Surg.* 2004;39(5):690-5.
8. Batra A, Keys SC, Johnson MJ, *et al.* Epidemiology, management and outcome of ultrashort bowel syndrome in infancy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2017;102(6):F551-6.
9. Lacaille F, Gupte G, Colomb V, *et al.* Intestinal Failure-Associated Liver Disease: A Position Paper of the ESPGHAN Working Group of Intestinal Failure and Intestinal Transplantation. *JPGN.* 2015;60(2):272-83.
10. Norsa L, Nicastro E, Di Giorgio A, Lacaille F, D'Antiga L. Prevention and Treatment of Intestinal Failure-Associated Liver Disease in Children. *Nutrients.* 2018;10(6):664.
11. Kolaček S, Puntis JW, Hojsak I; ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN working group on pediatric parenteral nutrition. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN Guidelines on Pediatric Parenteral Nutrition: Venous Access. *Clin Nutr.* 2018;37(6 Pt B):2379-91.
12. Hartman C, Shamir R, Simchowitz V, *et al.*; ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN working group on pediatric parenteral nutrition. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN Guidelines on Pediatric Parenteral Nutrition: Complications. *Clin Nutr.* 2018;37(6 Pt B):2418-29.
13. Fullerton BS, Hong CR, Jaksic T. Long-term outcomes of pediatric intestinal failure. *Semin Pediatr Surg.* 2017;26(5):328-35.
14. Olieman JF, Penning C, Spoel M, *et al.* Long-term impact of infantile short bowel syndrome on nutritional status and growth. *Br J Nutr.* 2012;107(10):1489-97.
15. Duggan CP, Jaksic T. Pediatric Intestinal Failure. *N Engl J Med.* 2017;377(7):666-75.
16. Oliveira C, de Silva NT, Stanojevic S, *et al.* Change of Outcomes in Pediatric Intestinal Failure: Use of Time-Series Analysis to Assess the Evolution of an Intestinal Rehabilitation Program. *J Am Coll Surg.* 2016;222(6):1180-1188.e3.
17. Nagelkerke SCJ, Mager DJ, Benninga MA, *et al.* Reporting on outcome measures in pediatric chronic intestinal failure: A systematic review. *Clin Nutr.* 2020;39(7):1992-2000.
18. Morton DL, Hawthorne KM, Moore CE. Growth of Infants with Intestinal Failure or Feeding Intolerance Does Not Follow Standard Growth Curves. *J Nutr Metab.* 2017;2017.
19. Batra A, Beattie RM. Infants on Parenteral Nutrition: Getting the Calories Right. *JPEN.* 2018;42(2):268-9.
20. Abi Nader E, Lambe C, Talbotec C, *et al.* A New Concept to Achieve Optimal Weight Gain in Malnourished Infants on Total Parenteral Nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2018;42(1):78-86.
21. Pichler J, Chomtho S, Fewtrell M, *et al.* Growth and bone health in pediatric intestinal failure patients receiving long-term parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr.* 2013;97(6):1260-9.
22. Pichler J, Chomtho S, Fewtrell M, *et al.* Body composition in paediatric intestinal failure patients receiving long-term parenteral nutrition. *Arch Dis Child.* 2014;99:147-53.
23. Dalieri M, Fabeiro M, Prozzi M, *et al.* Growth assessment of children with neonatal short bowel syndrome. *Nutr Hosp.* 2007;22(4):455-60.

Esófago hipercontráctil: prevalencia, características clínicas y manométricas en una población latinoamericana

Harumi Hashimoto  · Tatiana Uehara  · Juan Montero  · Liria Martinez  · Esteban González Ballerga  · Adriana Tevez 

Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires.
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2022;52(2):258-263

Recibido: 02/05/2022 / Aceptado: 12/06/2022 / Publicado online: 27/06/2022 / <https://doi.org/10.52787/agl.v52i2.204>

Resumen

Introducción. El esófago hipercontráctil constituye un espectro de trastornos motores esofágicos que, de acuerdo con la clasificación de Chicago v4.0, se caracterizan por la presencia de ondas peristálticas hipercontráctiles, con una presión de relajación integrada normal en la manometría de alta resolución y síntomas clínicamente relevantes, como disfagia y/o dolor torácico no cardiogénico. Es una entidad relativamente nueva, de la que existen, hasta el momento, escasas publicaciones referidas a la población latinoamericana.

Objetivo. El objetivo del presente trabajo es determinar la prevalencia del esófago hipercontráctil según la Clasificación de Chicago v3.0 y 4.0, describiendo las características manométricas, demográficas y clínicas de este último grupo de pacientes. **Material y métodos.** Se analizaron las manometrías esofágicas de alta resolución realizadas desde enero del 2012 hasta diciembre del 2021 en la sección de Neurogastroenterología del Hospital de Clínicas José de San Martín en la ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Resultados. Se analizaron 1075 manometrías esofágicas de alta resolución, de las cuales 13 (1,20%) cumplieron con los criterios diagnósticos de esófago hipercontráctil en base a la Clasificación de Chicago v3.0 y 10 (0,93%) con la Clasificación de Chicago v4.0. La relación hombre: mujer fue 1:1. La mediana de edad fue 66,5 años (rango: 48-78 años). El síntoma más frecuente fue dolor torácico (80%), seguido por disfagia esofágica (60%). La mediana de contractilidad distal integrada fue 8.023 mmHg/s/cm (rango: 30-26.500 mmHg/s/cm). La mediana de la presión de relajación integrada fue 12 mmHg (rango: 4-20 mmHg). En relación con el tratamiento recibido, el 70% respondieron a inhibidores de la bomba de protones, 20% a la amitriptilina y 10 % a la inyección de toxina botulínica. **Conclusión.** El esófago hipercontráctil presenta una baja prevalencia en nuestro medio. La proporción de afectación según sexo fue igual. La aplicación de la nueva v4.0, al estar contextualizada en un espectro clínico, disminuye la prevalencia de esta entidad poco frecuente.

Palabras claves. Esófago hipercontráctil, manometría de alta resolución, disfagia, dolor torácico, Clasificación de Chicago v3.0, Clasificación de Chicago v4.0.

Hypercontractile Esophagus: Prevalence, Clinical and Manometric Characteristics in a Latin American Population

Summary

Introduction. Hypercontractile esophagus constitutes a spec-

Correspondencia: Harumi Hashimoto
Correo electrónico: harumi_hashi@hotmail.com

trum of esophageal motor disorders that, according to the Chicago Classification v4.0, are characterized by the presence of hypercontractile peristaltic waves, with normal integrated relaxation pressure in high-resolution manometry and clinically relevant symptoms, such as dysphagia and/or non-cardiogenic chest pain. It is a relatively new entity, of which there are, until now, few publications referring to the Latin American population. **Aim.** The aim of this study is to determine the prevalence according to the Chicago Classification v3.0 and 4.0, describing the manometric, demographic and clinical characteristics of this last group of patients. **Material and method.** High-resolution esophageal manometries performed from January 2012 to December 2021 in the Neurogastroenterology section of the Hospital de Clínicas José de San Martín in Buenos Aires, Argentina, were analyzed. **Results.** A total of 1,075 high-resolution esophageal manometries were analyzed, of which 13 (1.20%) met the diagnostic criteria for hypercontractile esophagus based on the Chicago Classification v3.0 and 10 (0.93%) with the Chicago Classification v4.0. The male: female ratio was 1:1. The median age was 66.5 years (range: 48-78 years). The most frequent symptom was chest pain (80%), followed by esophageal dysphagia (60%). The median integrated distal contractility was 8,023 mmHg/s/cm (range: 30-26,500 mmHg/s/cm). The median integrated relaxation pressure was 12 mmHg (range: 4-20 mmHg). Regarding the treatment received, 70% responded to proton pump inhibitor, 20% to amitriptyline and 10% to botulinum toxin injection. **Conclusion.** Hypercontractile esophagus has a low prevalence in our setting. The proportion of involvement according to sex was equal. The application of the new v4.0, being contextualized in a clinical spectrum, reduces the prevalence of this rare entity.

Keywords. Hypercontractile esophagus, high-resolution manometry, dysphagia, chest pain, Chicago Classification v3.0, Chicago Classification v4.0.

Abreviaturas

EH: Esófago hipercontráctil.

DCI: Contractilidad distal integrada (según siglas en inglés).

IRP: Presión de relajación integrada (según siglas en inglés).

HRM: Manometría de alta resolución (según siglas en inglés).

EEI: Esfínter esofágico inferior.

ERGE: Enfermedad por reflujo gastroesofágico.

IBP: Inhibidor de la bomba de protones.

VEDA: Videoendoscopia digestiva alta.

Introducción

El “esófago hipercontráctil” (EH) es un conjunto de trastornos motores esofágicos descrito por primera vez en el año 2012. De acuerdo con la clasificación de Chicago v3.0, se caracterizaba por la presencia de al menos 20% de las degluciones con una contractilidad distal integrada (DCI) mayor a 8000 mmHg/s/cm y una latencia distal normal. La Clasificación de Chicago v4.0 definió al esófago hipercontráctil como la presencia de al menos 20% de las degluciones con una DCI mayor a 8000 mmHg/s/cm, con una presión de relajación integrada (IRP) normal en la manometría de alta resolución (HRM) y síntomas clínicamente relevantes, como disfagia y/o dolor torácico no cardiogénico.¹ El esófago de Jackhammer, definido como tal en la versión Chicago 3.0, en la última clasificación corresponde al subgrupo de esófago hipercontráctil, con contracciones vigorosas en múltiples picos.

La fisiopatología del EH no se conoce del todo. Algunos estudios sugieren que se encuentra asociado con la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) y la esofagitis eosinofílica; otros casos se consideran idiopáticos. Se postula que existe una actividad colinérgica excesiva y una falla en las neuronas inhibitorias nitrinérgicas en la inervación muscular, que llevan a la hipercontractilidad esofágica.²⁻⁷ Los síntomas más frecuentes son: disfagia, dolor torácico, regurgitación y pirosis.^{2,5}

Actualmente, el tratamiento de esta entidad no está bien definido. Dentro del tratamiento farmacológico se encuentran los relajantes del músculo liso, los bloqueantes de canales de calcio y los inhibidores de la 5 fosfodiesterasa, que generan una reducción de la presión del esfínter esofágico inferior y de la amplitud de las contracciones esofágicas.⁴ Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) también pueden utilizarse, teniendo en cuenta la alta prevalencia de ERGE en pacientes con EH.⁷ Los antidepresivos en bajas dosis son otra opción descrita para la disminución del dolor torácico. La terapia endoscópica (inyección de toxina botulínica en el cuerpo del esófago, dilatación neumática y miotomía endoscópica peroral) se utiliza con el objetivo de disminuir el vigor de las contracciones esofágicas en pacientes con síntomas refractarios.⁴

El objetivo del presente trabajo es determinar la prevalencia del EH en base a la Clasificación de Chicago v3.0 y 4.0 y describir las características manométricas, demográficas y clínicas encontradas.

Material y métodos

Se analizaron las HRM realizadas desde enero del 2012 hasta diciembre del 2021, en la sección de Neurogastroenterología del Hospital de Clínicas José de San Martín en la ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Las manometrías (Laborie/Diversatek system®) fueron realizadas con 8 horas de ayuno, sin consumo de medicación que pudiera alterar la motilidad esofágica en la semana previa al estudio, como anticolinérgicos, opioides, bloqueantes cálcicos, nitratos o proquinéticos. Se empleó un catéter de estado sólido con 36 sensores. Se realizaron 10 degluciones de solución fisiológica, en posición supina. Cuando fueron necesarias (tragos viscosos o sólidos, degluciones rápidas múltiples) se realizaron pruebas complementarias.

La base de datos se recopiló en Excel, incluyendo variables manométricas, clínicas y demográficas.

Los datos categóricos y continuos fueron presentados como proporción, mediana y rango, respectivamente.

Para el diagnóstico de EH, según la clasificación de Chicago v3.0, se consideró a aquellos que presentaron $\geq 20\%$ de las degluciones hipercontráctiles (DCI > 8000 mmHg/s/cm) y latencia distal normal y, según la Clasificación de Chicago v4.0, a aquellos que presentaron $\geq 20\%$ de degluciones hipercontráctiles (DCI > 8.000 mmHg/s/cm), IRP normal y síntomas clínicamente relevantes como disfagia y/o dolor torácico no cardiogénico. Además, se clasificó al EH en 3 subtipos: contracciones esofágicas en pico simple, en pico múltiple (esófago de Jackhammer) y contracción vigorosa del esfínter esofágico inferior.

Resultados

Se analizaron 1075 HRM, de las cuales 15 (1,20%) cumplieron criterios diagnósticos de EH en base a la Clasificación de Chicago v3.0 y 10 (0,93%) con la Clasificación de Chicago v4.0. A su vez, de acuerdo a los subtipos de EH, se observó que 6 (60%) presentaban contracciones esofágicas en picos simples, 4 (40%) en picos múltiples (esófago de Jackhammer) y no se identificaron pacientes con contracciones vigorosas del esfínter esofágico inferior.

La tabla 1 muestra características demográficas y comorbilidades de los pacientes con EH. La mediana de edad fue de 66,5 años (rango 48-78 años). La relación hombre: mujer fue 1:1. El síntoma más frecuente fue dolor torácico, en un 80% (n = 8), seguido por disfagia esofágica en el 60% de los casos (n = 6), pirosis en el 40% (n = 4) y regurgitación en un 40% (n = 4). Debemos resaltar que algunos pacientes presentaron más de un síntoma. Las comorbilidades observadas fueron las siguientes: enfermedad cardiovascular 30% (n = 3), esclerodermia 20% (n = 2) y tabaquismo 20% (n = 2).

En la tabla 2, se observan las características manométricas. La mediana de DCI fue de 8023 mmHg/s/cm. La mediana del porcentaje de ondas hipercontráctiles mayo-

res o iguales a 8000 mmHg/s/cm fue 35% (rango 20-70 mmHg/s/cm). La mediana del IRP fue de 12 mmHg (rango 4-20 mmHg) y la mediana de presión del EEI fue de 20 mmHg (rango 11-53).

Tabla 1. Características demográficas y comorbilidades. Total n = 10 (%)

Edad (años)	
Mediana	66,5
Rango	48-78
Sexo	
Mujer (%)	5 (50)
Varón (%)	5 (50)
Síntomas	
Dolor torácico (%)	8 (80)
Disfagia (%)	6 (60)
Pirosis (%)	4 (40)
Regurgitación (%)	4 (40)
Comorbilidades	
Enfermedad Cardiovascular (%)	3 (30)
Esclerodermia (%)	2 (20)
Tabaquismo (%)	2 (20)
Gastroparesia (%)	1 (10)
Asma (%)	1 (10)

* En algunos casos, los pacientes tienen más de un síntoma.

Tabla 2. Características manométricas

DCI mm Hg/s/cm	
Mediana	8023
Rango de DCI	30-26500
% Ondas hipercontráctiles ≥ 8000 mmHg/s/cm (rango)	35 (20-70)
Mediana IRP mmHg (rango)	12 (4-20)
EEI presión promedio mmHg (rango)	20 (11-53)

En la tabla 3 se observan los resultados de otros estudios complementarios realizados en los pacientes con EH. De los 10 pacientes, en 6 se realizó pH impedanciometría off IBP y 5 (90%) presentaron reflujo ácido patológico. En el 40% de los pacientes, se realizó tránsito esofágico minutado, observándose en ellos: pseudodivertículo

(n = 1), anillo de Schatzky (n = 1) y esófago en tirabuzón (n = 1); el restante fue normal (n = 1). En todos los pacientes, se realizó una videoendoscopia digestiva alta (VEDA) evidenciando los siguientes resultados anormales: pseudodivertículo (n = 1), hernia hiatal (n = 1), esofagitis Los Ángeles B (n = 1) y esófago de Barrett (n = 1). Se realizaron biopsias esofágicas en 8 pacientes: en un paciente se informó esófago de Barrett sin displasia y, en todos los casos, se descartó esofagitis eosinofílica.

Todos los pacientes (n = 10) recibieron tratamiento con IBP a doble dosis por un período mínimo de 2 meses, y 70% (n = 7) presentó mejoría de los síntomas. Los pacientes que no respondieron a IBP (30%, n = 3) presentaron dolor torácico como síntoma dominante. Dos de los mismos fueron tratados con amitriptilina (12,5 mg/día) y uno recibió una inyección de toxina botulínica en el cuerpo del esófago, con mejoría sintomática. (Tabla 4)

La prevalencia de EH en pacientes con dolor torácico (n = 97) fue 8,2% (n = 8) y, en aquellos con disfagia (n = 415) fue 1,4% (n = 6) (Tabla 5). Según los subtipos de EH se observó que la mayoría de los pacientes con contracciones en pico múltiple presentaron simultáneamente disfagia y dolor torácico, a diferencia de las contracciones en pico simple que presentaron únicamente disfagia o dolor.

Tabla 3. Estudios complementarios

	Normal	Anormal
Endoscopia digestiva alta (n = 10)	6	Seudodivertículo (n = 1) Barrett (n = 1) Hernia hiatal (n = 1) Esofagitis Los Angeles B (n = 1)
Biopsias esofágicas (n = 8)	7	Barrett (n = 1)
pH impedanciometría (n = 6)	1	ERGE (n = 5)
Tránsito esofágico (n = 4)	1	Seudodivertículo (n = 1) Anillo de Schatzky (n = 1) Esófago en tirabuzón (n = 1)

Tabla 4. Tratamiento

IBP (%)	7 (70)
Amitriptilina (%)	2 (20)
Toxina botulínica (%)	1 (10)

Tabla 5. Prevalencia de EH según síntoma

Dolor torácico (n = 97) (%)	8 (8,2%)
Disfagia esofágica (n = 415) (%)	6 (1,4%)

Discusión

En Latinoamérica, los datos publicados sobre el EH son escasos. Los estudios previos fueron realizados en base a la clasificación de Chicago v3.0.³ La actualización realizada en la última versión de Chicago, publicada en 2020 agrega, a los criterios diagnósticos previos, el requisito de la presencia de síntomas como disfagia y/o dolor torácico, en cuyo contexto lo pacientes deben ser evaluados. Hasta donde llega nuestro conocimiento, el presente estudio es el primero en aportar información sobre el EH en una población latinoamericana utilizando los criterios diagnósticos de Chicago v4.0.¹

La prevalencia del EH fue de 1,20% en base a la Clasificación de Chicago v3.0 y de 0,93% con la nueva Clasificación de Chicago v4.0. Nuestros datos surgen de un análisis retrospectivo, de un solo centro de atención terciaria donde se evalúan pacientes altamente seleccionados.

La prevalencia de EH reportada en Colombia por Hani y col, fue de 0,42%.³ Por otro lado, la prevalencia en series americanas y europeas fue de 1,5-4%.^{5,6} Estos trabajos son también retrospectivos, realizados en centros de atención terciaria, pero basados sólo en la clasificación de Chicago v3.0. La diferencia en la prevalencia encontrada por nuestro grupo con respecto a la de las series internacionales probablemente se deba a que con la Clasificación de Chicago v4.0 se excluyen a los pacientes que no presentan síntomas como disfagia y/o dolor torácico.

La relación hombre: mujer fue de 1:1, la cual difiere de la que se describe en la literatura, observándose mayormente esta patología en las mujeres, aunque no ha sido evaluada la razón por la cual sucede esto.^{3,4,5}

La mediana de edad en pacientes con diagnóstico de EH fue de 66,5 años, coincidente con otros trabajos, cuyo promedio de edad fue de 62 años.⁶

Los síntomas más comunes fueron: dolor torácico (80%) y disfagia esofágica (60%). Esto coincide con los hallazgos reportados en la literatura.^{3,4,5,6}

Dentro de las comorbilidades asociadas se observó que 2 (20%) de los pacientes presentaban esclerodermia sistémica. Este dato fue similar al trabajo de Clément M y col.⁴ donde coincidentemente 2 (20%) de los pacientes presentaban como comorbilidad la esclerodermia. En esta enfermedad reumatológica, la contracción esofágica se encuentra generalmente disminuida o incluso ausente.

No conocemos un mecanismo fisiopatológico que explique este hallazgo en pacientes con esclerodermia.

El 90% de los pacientes que realizó monitoreo de pH ($n = 6$) presentó ERGE ($n = 5$), lo que indica una posible asociación entre la ERGE y el EH.⁵ Esto sugiere que la mayoría de los pacientes con diagnóstico de EH se beneficiarían con el uso de IBP. A pesar de que no existe consenso respecto al tratamiento, algunos autores también estarían de acuerdo con utilizar como tratamiento inicial a los IBP en aquellos pacientes que presenten síntomas de ERGE o exposición ácida patológica. Esta terapia podría ser efectiva no solamente resolviendo los síntomas, sino también mejorando el trastorno motor esofágico.¹⁰ Sin embargo, nuestros datos difieren con los publicados por el estudio de Philonenko S y col.¹¹ donde el tratamiento con IBP en su serie tuvo una alta tasa de fracasos, observándose mejores resultados con las terapias endoscópicas que con las farmacológicas.

En nuestra serie, el 70% de los pacientes respondió a IBP, 20% a la amitriptilina y 10% a la inyección de toxina botulínica en el cuerpo del esófago.

En el metaanálisis de Wahba G y col.,¹² donde se incluyeron 38 estudios en su mayoría de tipo prospectivo basados en Chicago v3.0, también se describe que la terapia endoscópica fue superior al tratamiento médico, específicamente la miotomía endoscópica peroral.

Finalmente, en 8 pacientes se realizaron biopsias, en las que se descartó esofagitis eosinofílica. Sin embargo, teniendo en cuenta que existen reportes en los cuales la resolución del EH se logró mediante el tratamiento con corticoides en pacientes con esofagitis eosinofílica,^{8,9} es relevante la toma de biopsias para investigar la presencia de esta patología en todos los casos.

Sería interesante como futuro trabajo analizar los diferentes factores intervinientes en aquellos pacientes con EH que no respondieron a IBP.

Nuestro estudio tiene limitaciones como su diseño retrospectivo, además de incluir un solo centro de atención terciaria, por lo que podría existir un sesgo de selección. Por lo antedicho, los datos podrían no ser extrapolables a otras poblaciones.

Conclusión

El EH es una patología con baja prevalencia en nuestro medio. La proporción de afectación según el sexo fue similar, y la mediana de edad fue 66,5 años. La aplicación de la nueva clasificación v4.0, al estar contextualizada en un espectro clínico, disminuye la prevalencia de esta entidad poco frecuente. Se observó con mayor proporción en pacientes que presentaron dolor torácico en compara-

ción con los pacientes que presentaban disfagia. El patrón manométrico más frecuentemente encontrado fue de un solo pico, el cual se asoció a uno de los síntomas, a diferencia del patrón múltiple (Jackhammer) que presentó simultáneamente dolor de pecho y disfagia. La mayoría de los pacientes presentó ERGE y respondieron favorablemente al tratamiento con IBP.

Consentimiento para la publicación. Para la confección de este manuscrito, se utilizaron datos anonimizados que no han distorsionado su significado científico.

Propiedad intelectual. Los autores declaran que los datos y las tablas presentes en el manuscrito son originales y se realizaron en sus instituciones pertenecientes.

Financiamiento. Los autores declaran que no hubo fuentes de financiación externas.

Conflicto de interés. Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación con este artículo.

Aviso de derechos de autor



© 2022 Acta Gastroenterológica Latinoamericana. Este es un artículo de acceso abierto publicado bajo los términos de la Licencia Creative Commons Attribution (CC BY-NC-SA 4.0), la cual permite el uso, la distribución y la reproducción de forma no comercial, siempre que se cite al autor y la fuente original.

Cite este artículo como: Hashimoto H, Uehara T, Montero J y col. Esófago Hipercontráctil: prevalencia, características clínicas y manométricas en una población latinoamericana. *Acta Gastroenterol Latinoam.* 2022; 52(2):258-263. <https://doi.org/10.52787/agl.v52i2.204>

Referencias

1. Yadlapati R, Kahrilas P, Fox M. Esophageal motility disorders on high-resolution manometry: Chicago classification version 4.0[®]. *Neurogastroenterol Motil.* 2021 January;33(1):e14058.
2. Herregods TVK, Smout AJPM, Ooi JLS, et al. Jackhammer esophagus: Observations on a European cohort. *Neurogastroenterol Motil;* 29. Epub ahead of print April 2017. DOI: 10.1111/nmo.12975

3. Hani A, Zuluaga C, Costa V, *et al.* "Jackhammer esophagus" (esófago en martillo hidráulico): prevalencia, características demográficas, clínicas y manométricas. *Revista de Gastroenterología de México* 2020;85:421-427.
4. Clément M, Zhu WJ, Neshkova E, *et al.* Jackhammer Esophagus: From Manometric Diagnosis to Clinical Presentation. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2019;2019:1-7.
5. Roman S, Pandolfino JE, Chen J, *et al.* Phenotypes and clinical context of hypercontractility in high-resolution esophageal pressure topography (EPT). *Am J Gastroenterol* 2012; 107:37-45.
6. Jia Y, Arenas J, Hejazi RA, *et al.* Frequency of Jackhammer Esophagus as the Extreme Phenotypes of Esophageal Hypercontractility Based on the New Chicago Classification. *Journal of Clinical Gastroenterology* 2016; 50:615-618.
7. Achem SR, Vazquez-Elizondo G, Fass R. Jackhammer Esophagus: Current Concepts and Dilemmas. *J Clin Gastroenterol* 2021; 55:369-379.
8. Amieva-Balmori M, Cano-Contreras AD, Remes-Troche JM. "Esófago en martillo neumático" y esofagitis eosinofílica. *Rev Gastroenterol Mex* 2015;80:217-219.
9. Melchior C, Chiavelli H, Leroi A-M, *et al.* Recovery of a 'Jackhammer Esophagus' After the Treatment of an Eosinophilic Esophagitis. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG* 2012;107:952.
10. Prieto Ortiz R, Gómez Venegas A, Hani de Ardila A. Case Studies and Review of Jackhammer Esophagus. *Rev Col Gastroenterol* vol.31 no.3 Bogotá July/Sept. 2016
11. Philonenko S, Roman S, Zerbib F, *et al.* Jackhammer esophagus: Clinical presentation, manometric diagnosis, and therapeutic results-Results from a multicenter French cohort. *Neurogastroenterol Motil* 2020;32:e13918.
12. Wahba G, Bouin M. Jackhammer esophagus: A meta-analysis of patient demographics, disease presentation, high-resolution manometry data, and treatment outcomes. *Neurogastroenterol Motil* 2020;32:e13870.

Páncreas heterotópico en intestino delgado: serie de casos con correlación anatomopatológica

Daniela Barahona  • Giancarlo Schiappacasse  • María Ignacia Fauré  • Pablo González Valenzuela  • Elisa Benoit  • Alejandra Gallardo  • Cristian Cavalla 

Facultad de Medicina Clínica Alemana - Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile.

Acta Gastroenterol Latinoam 2022;52(2):264-269

Recibido: 11/02/2022 / Aceptado: 05/06/2022 / Publicado online: 27/06/2022 / <https://doi.org/10.52787/agl.v52i2.178>

Resumen

El páncreas heterotópico corresponde a tejido pancreático fuera de su localización habitual. Dentro de sus localizaciones más frecuentes, se encuentran el duodeno, el estómago y el yeyuno proximal. En la mayoría de los casos es un hallazgo imagenológico incidental, cuyo diagnóstico definitivo se obtiene a través de un estudio histológico, ya que sus características no son patognomónicas. En este trabajo describimos una serie de cuatro casos de páncreas heterotópicos como nódulos yeyunales incidentales, visualizados mediante tomografía computada y tomografía por emisión de positrones, todos con confirmación histológica posquirúrgica.

Palabras claves. Páncreas, heterotópico, yeyuno, tomografía computada, tomografía por emisión de positrones.

Heterotopic Pancreas in Small Intestine: A Case Series with Anatomopathological Correlation

Summary

Heterotopic pancreas corresponds to pancreatic tissue outside its usual location; among the most frequent locations are the duodenum, stomach, and proximal jejunum. In most cases, it is an incidental imaging finding whose definitive diagnosis is obtained from the histopathological study since its characteristics are not pathognomonic. A series of four cases describes jejunal nodules' characteristics identified on images as an incidental finding, with postoperative confirmation of ectopic pancreas.

Keywords. pancreas, heterotopic, jejunum, computed tomography, positron-emission tomography.

Abreviaturas

GIST: Tumor estromal gastrointestinal.

TC: Tomografía computada.

UH: Unidades de Hounfield.

PET-CT: Tomografía computada por emisión de positrones.

FDG: Fluorodesoxiglucosa.

SUV: Standardized Uptake Value.

EE: Ecoendoscopia.

Correspondencia: Pablo González Valenzuela
Correo electrónico: pagonzalezv@udd.cl

Introducción

El tejido pancreático heterotópico tiene una incidencia baja y se localiza con mayor frecuencia en el tracto gastrointestinal. Su diagnóstico es difícil de realizar en el preoperatorio, pudiendo ser confundido con tumores neuroendocrinos, tumores del estroma gastrointestinal (GIST), leiomiomas o lesiones polipoideas de otra estirpe. En esta serie de casos, revisaremos retrospectivamente las características imagenológicas de cuatro pacientes con hallazgo incidental de páncreas ectópicos en yeyuno, confirmados de manera histológica en un período postoperatorio.

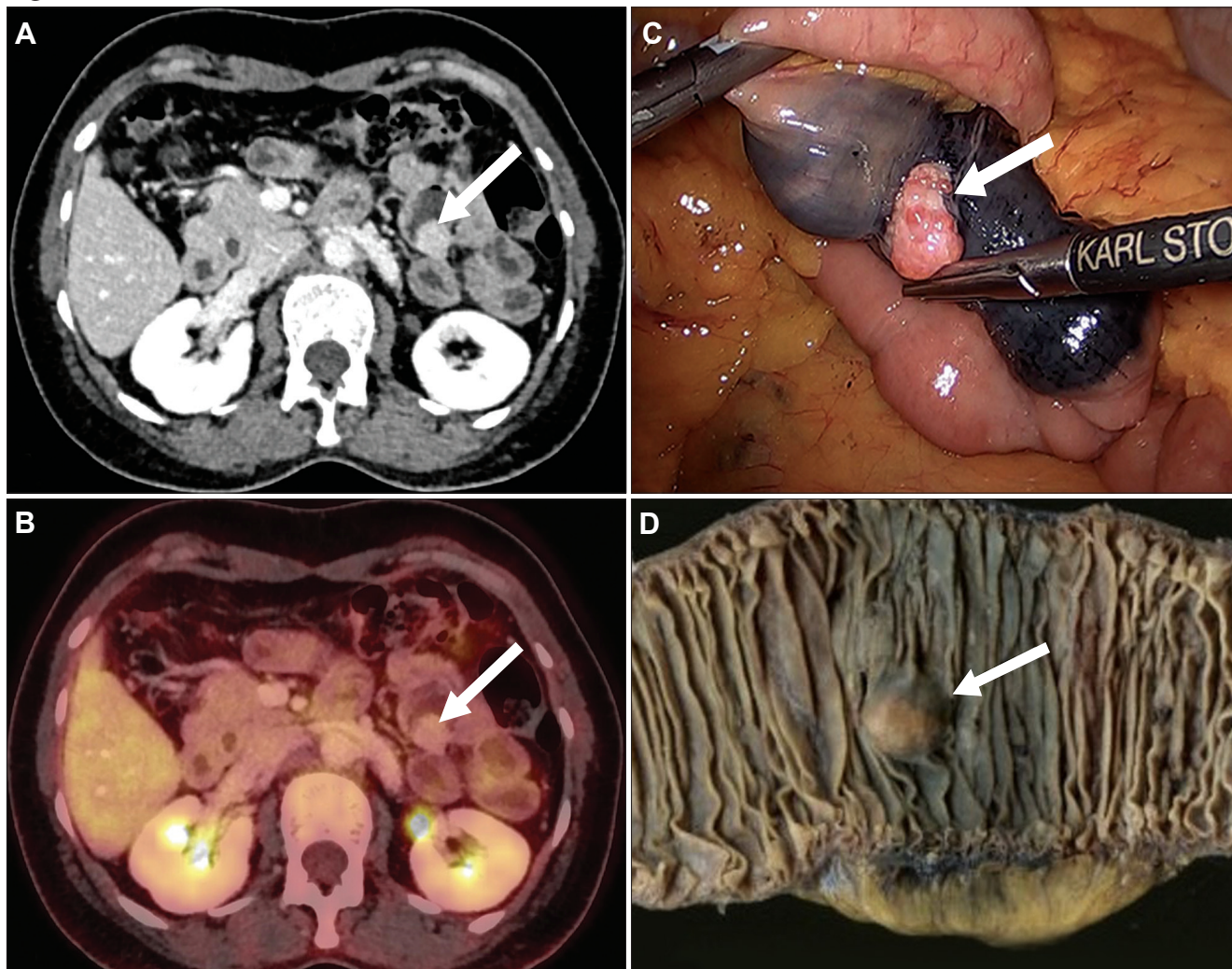
Casos

Caso 1

Mujer de 49 años, asintomática actual, a la cual, en una tomografía computada (TC) de seguimiento por cáncer de esófago operado, se le identifica un nódulo de 16 mm en la pared yeyunal, de morfología ovoidea,

con un componente endofítico y exofítico, con eje largo perpendicular al asa, de realce y densidad homogénea, y una vena de drenaje dominante. Retrospectivamente, el hallazgo fue omitido en seis estudios previos contrastados, en los que se encontraba estable (31 meses de estabilidad). En fase sin contraste, el nódulo mostraba una densidad de 53 UH y el páncreas de 53 UH (promedio de mediciones en cabeza, cuerpo y cola), y en fase porto-venosa, de 132 UH y 116 UH, respectivamente (Figura 1-A). Dada la ausencia de diagnóstico, se solicitó un estudio de PET-CT con FDG, el cual no presentó una captación significativa del trazador, con SUVmax de 1,9; similar a la captación pancreática (Figura 1-B). Se decidió realizar una resección intestinal y enteroanastomosis tras la sospecha de tumor neuroendocrino de intestino delgado (Figuras 1-C, D). No se realizaron pruebas de laboratorio específicas (cromogranina A) por el bajo pretest al encontrarse asintomática. La histología demostró la presencia de un tejido pancreático ectópico de predominio

Figura 1.



acinar. La paciente presentó una evolución posquirúrgica adecuada, sin complicaciones y asintomática.

Caso 2

Hombre de 46 años en estudio por un hallazgo incidental de compresión extrínseca gástrica en una ecografía de rutina, asintomático. Se realizó TC, en la cual se identificó incidentalmente un nódulo yeyunal de 24 mm, ovoideo, microlobular, de densidad y realce homogéneo, con eje largo paralelo al asa, con mínimo componente exofítico y una vena de drenaje prominente. En fase sin contraste, el nódulo mostraba una densidad de 42 UH y el páncreas un promedio de 39 UH; en fase arterial, de 150 UH y 123 UH, respectivamente; y en fase porto-venosa, de 123 UH y 94 UH, respectivamente (Figuras 2-A y B). Para descartar neoplasia neuroendocrina, se realizó PET-CT con DOTATATE, el cual demostró una captación pancreática en cuerpo y cola de 6,1, y en el proceso uncinado de 6,5. El tejido heterotópico presentó un SUVmax de 9,7. Bajo el diagnóstico prequirúrgico de tumor neuroendocrino de intestino delgado, se ingresó para re-

sección intestinal y enteroanastomosis por laparoscopia, la cual posteriormente se amplió a una laparotomía. No se realizaron pruebas de laboratorio específicas por encontrarse asintomático. La histología demostró páncreas ectópico con predominio de células acinares. El paciente presentó una evolución posquirúrgica adecuada, sin complicaciones y asintomático.

Caso 3

Mujer de 33 años, asintomática, en seguimiento por cáncer de mama y tiroides. Se decidió estudiar con un PET-CT con FDG, en el que se identificaron dos lesiones nodulares en el yeyuno, de 13 y 10 mm, omitidas en cuatro estudios previos contrastados, que se mantuvieron estables durante cuatro años, ambas de densidad y realce homogéneo. El nódulo más grande era de morfología microlobular, con una vena de drenaje dominante, con un componente endofítico y exofítico y con eje largo transversal al asa; en tanto que el más pequeño era polipoideo, endoluminal y con eje largo transversal al asa. En fase sin contraste, el nódulo mayor mostraba una densidad de 53 UH y el páncreas de 56 UH; en fase arterial, de 109 y 115 UH, respectivamente; y en fase porto-venosa, de 111 y 95 UH, respectivamente (Figura 3-A). En el nódulo más pequeño, solo logró evaluarse la densidad en fase venosa, siendo de 143 UH. Ninguno de los nódulos fue hipermetabólico en el PET, con SUVmax del nódulo mayor de 2,6 y en el páncreas ortotópico de 2,5. En el diagnóstico diferencial, se incluyeron las posibilidades de páncreas ectópico y tumores neuroendocrinos, por lo que se solicitó PET-CT con DOTATATE para su diferenciación. En este estudio, se evidenció leve captación del radiotrazador con SUVmax de 5,8 en el nódulo mayor, en

Figura 2.

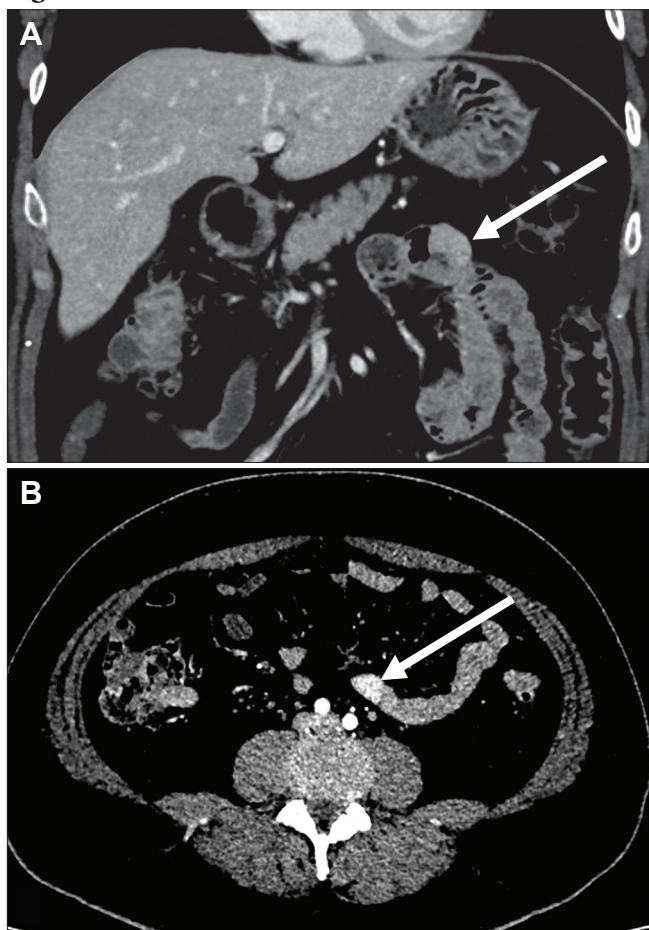


Figura 3.



el cuerpo y cola del páncreas un SUVmax de 7,1; y en el proceso uncinado de 6,9. Bajo el diagnóstico prequirúrgico de neoplasia neuroendocrina de intestino delgado, se ingresó para resección intestinal y enteroanastomosis por laparoscopia. No se realizaron pruebas de laboratorio específicas por encontrarse asintomática. En la histología, ambos nódulos correspondieron a páncreas ectópico de predominio acinar (Figura 3-B). La paciente presentó una evolución posquirúrgica adecuada, sin complicaciones y asintomática.

Figura 3.

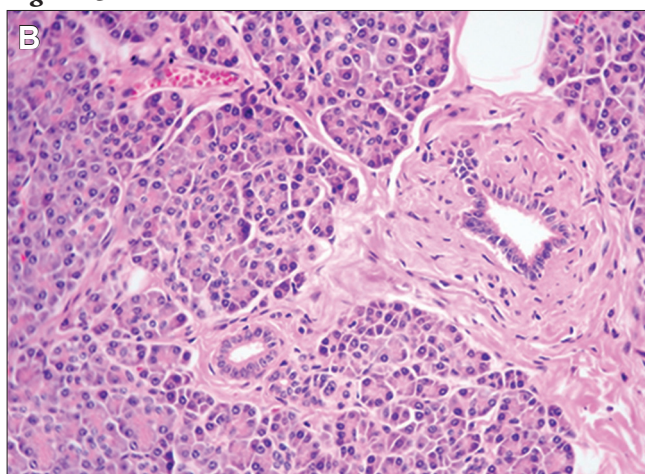
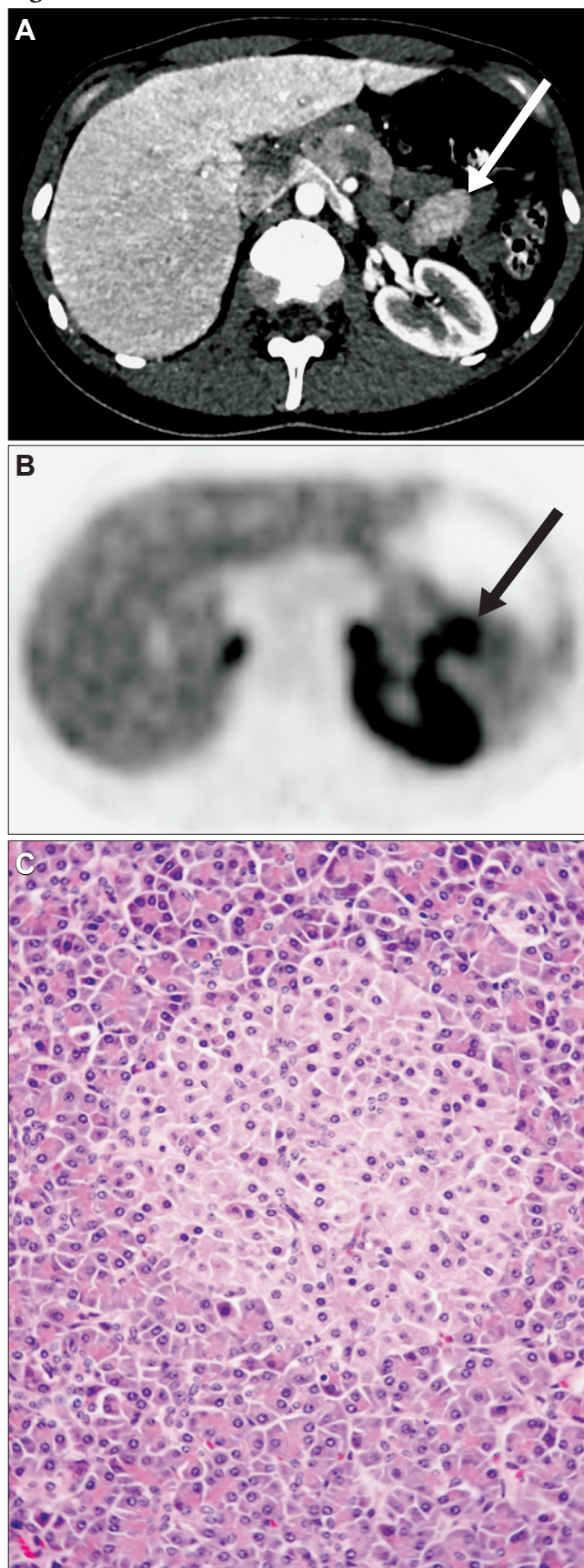


Figura 4.



Caso 4

Mujer de 26 años que consulta por dolor abdominal. Es evaluada con TC de abdomen y pelvis en contexto de dolor abdominal en flanco y fosa ilíaca derecha de larga data, donde se objetiva un nódulo yeyunal ovoide de 33 mm, microlobular, de realce y densidad homogénea, exoftítico y con un conducto central hipodenso filiforme, visible retrospectivamente. Presentaba una arteria y vena de drenaje dominante y eje largo transversal a la pared del asa. En fase arterial, el nódulo presentaba una densidad de 131 UH y el páncreas una densidad promedio de 110 UH, mientras que, en fase venosa, de 128 y 113 UH, respectivamente (Figura 4-A). Para descartar una neoplasia neuroendocrina, se solicitó PET-CT con DOTATA TE, identificándose hipercaptación del nódulo con SUVmáx de 13,6; el páncreas en cuerpo y con un SUVmáx de 6,1 y en el proceso uncinado de 11,5 (Figura 4-B). Debido a la hipercaptación, se reportó como probable neoplasia neuroendocrina, ingresando a resección intestinal y enteroanastomosis por laparoscopia, resultando finalmente páncreas heterotópico de predominio acinar (Figura 4-C). Presentó una evolución posquirúrgica adecuada, sin complicaciones y con disminución del dolor por el que había consultado en primera instancia.

Discusión

El páncreas heterotópico corresponde a una anomalía congénita caracterizada por la presencia de tejido pancreático maduro fuera de su localización habitual y sin conexión vascular o ductal con el páncreas ortotópico.¹ Su hallazgo es frecuentemente incidental durante cirugías, en imágenes o autopsias, y su incidencia es difícil de determinar, ya que no genera síntomas en la mayoría de los casos. En autopsias, se ha reportado una prevalencia de entre 0,5% y 13,7%, y se estima como hallazgo incidental en 0,2% de las cirugías de abdomen alto y en 0,9% de las gastrectomías.^{2,3}

Las localizaciones más frecuentes de páncreas heterotópicos son el estómago (26%), el duodeno (28%), el yeyuno proximal (16%), el divertículo de Meckel (5%) y el íleon (3%),¹ pero han sido descritas localizaciones extraintestinales como las torácicas.^{4,5}

La localización submucosa del páncreas heterotópico dificulta su diferenciación con los tumores GIST, especialmente en la ubicación gástrica y con neoplasias neuroendocrinas en el intestino delgado.⁶ Si bien es de suponer que, al corresponder a tejido pancreático maduro, sus características de densidad y realce sean similares a las del páncreas ortotópico, en nuestros cuatro casos, el tejido ectópico presentó mayor realce en la fase porto-venosa en comparación con el páncreas normal, con una diferencia máxima de 29 UH y mínima de 15 UH. En dos casos se evidenció un mayor realce arterial con diferencias de 27 UH y 21 UH, siendo todos isodensos en la fase sin contraste.

En múltiples estudios se ha demostrado una correlación entre la homogeneidad e impregnación del páncreas heterotópico con su composición histológica. Aquellos con realce similar o mayor al páncreas ortotópico y homogéneos están compuestos principalmente por acinos, mientras que los de menor realce y heterogéneos están dominados por ductos.⁷ En nuestros cuatro casos la dominancia fue acinar, lo que explica el mayor realce de los tejidos heterotópicos.

Los bordes microlobulados se correlacionan con la morfología lobular de los acinos,⁸ presentes en todos nuestros casos. El sistema ductal del tejido ectópico comunica con el lumen intestinal,⁹ pero es difícil de visualizar en imágenes. En uno de nuestros casos fue visible un ducto central en forma retrospectiva, hallazgo que orienta al diagnóstico de páncreas heterotópico.

Si bien en ninguno de los casos se realizó resonancia magnética (RNM), indicación discutida entre los expertos, agregamos que dicha modalidad podría haber aportado más información en la distinción de la señal intrínseca del páncreas heterotópico espontáneamente hiperintensa

en la secuencia T1, al igual que en el páncreas normotópico. Además, podría permitir una mejor caracterización de la localización extramucosa de las lesiones, lo que, sin embargo, no las distinguiría de las neoplasias neuroendocrinas de similar ubicación. Las secuencias T2 podrían haber detectado con mayor precisión un ducto central, en caso de encontrarse, como en nuestro cuarto caso, habiendo favorecido el diagnóstico presuntivo de páncreas ectópico. Asimismo, en caso de tratarse de tejido patológico, podría presentar alteraciones en secuencia de difusión, lo cual no se objetiva en casos de tejido pancreático normal ectópico, y la presencia de estructuras ductales podrían ser claves en secuencias T2 y/o colangiopancreáticas.

La ecoendoscopia (EE) representa un estudio complementario útil para diagnosticar el páncreas ectópico. Los rasgos característicos del páncreas heterotópico en la EE incluyen márgenes poco definidos, ecogenicidad heterogénea (principalmente hipoeoica, acompañada de pequeñas áreas hiperecoicas dispersas), presencia de un área anecoica y engrosamiento de la cuarta capa. Además, la ubicación dentro de la segunda, tercera y/o cuarta capa es muy útil para establecer un diagnóstico preoperatorio de páncreas heterotópico. Aunque estos hallazgos en la EE son sugestivos de páncreas ectópico, la precisión para el diagnóstico de tumores subepiteliales es limitada.¹⁰ La realización de una EE para una mejor caracterización de las lesiones en nuestra serie de casos no hubiese sido factible debido a la localización de estas.

En cuanto a la captación de FDG y DOTATATE, dos PET realizados con FDG mostraron captación no significativa y similar al parénquima pancreático; en dos de tres estudios con DOTATATE no se identificó captación significativa del páncreas ectópico, siendo similar al páncreas ortotópico. Sin embargo, en un estudio, el nivel de SUVmax fue el doble al del cuerpo y cola pancreática y discretamente mayor al proceso uncinado del páncreas. Este último caso llevó a la sospecha de una neoplasia neuroendocrina, la que resultó ser un falso positivo. La sobreexpresión de receptores de somatostatina podría ser explicada por la mayor presencia de islotes en el páncreas heterotópico, células endocrinas en las que abundan este tipo de receptores.

Las características comunes en los cuatro casos presentados fueron las microlobulaciones, la densidad y la impregnación homogénea, la presencia de una vena de drenaje dominante, algún grado de componente exoftítico y la morfología ovoidea. Solo en un caso, y en forma retrospectiva, se logró reconocer la presencia de un ducto central. En tres casos el eje largo fue transversal al eje del asa, y en un caso fue longitudinal a su eje.

Conclusión

Si bien es difícil distinguir el páncreas heterotópico en un asa de yeyuno de otro tipo de tumor extramucoso, existen ciertas características que pueden hacer sospechar su diagnóstico; su mayor realce en fase porta venosa o arterial en comparación al páncreas ortotópico no lo descarta, así como tampoco una mayor captación de DOTATATE-Ga68. El alto grado de sospecha puede evitar resecciones intestinales extensas. La RNM es una herramienta que podría ser de ayuda para discernir el diagnóstico en algunos de estos casos. Si bien la ecoendoscopia es una herramienta adecuada para la evaluación de lesiones submucosas, dentro de las cuales se encuentra el páncreas heterotópico, su utilidad es más limitada en las lesiones ubicadas en el yeyuno-íleon.

Consentimiento para la publicación. Para la confección de este manuscrito, se utilizaron datos anonimizados que no han distorsionado su significado científico.

Propiedad intelectual. Los autores declaran que los datos y las figuras presentes en el manuscrito son originales y se realizaron en sus instituciones pertenecientes.

Financiamiento. Los autores declaran que no hubo fuentes de financiación externas.

Conflicto de interés. Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación con este artículo.

Aviso de derechos de autor



© 2022 Acta Gastroenterológica Latinoamericana. Este es un artículo de acceso abierto publicado bajo los términos de la Licencia Creative Commons Attribution (CC BY-NC-SA 4.0), la cual permite el uso, la distribución y la reproducción de forma no comercial, siempre que se cite al autor y la fuente original.

Cite este artículo como: Barahona D, Schiappacasse G, Fauré M I y col. Páncreas heterotópico en intestino delgado: serie de casos con correlación anatomopatológica. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2022; 52(2):264-269. <https://doi.org/10.52787/agl.v52i2.178>

Referencias

- Dolan RV, ReMine WH, Dockerty MB. The fate of heterotopic pancreatic tissue. A study of 212 cases. *Arch Surg*. 1974;109(6):762-5.
- Wei R, Wang Q-B, Chen Q-H, et al. Upper gastrointestinal tract heterotopic pancreas: findings from CT and endoscopic imaging with histopathologic correlation. *Clin Imaging*. 2011;35(5):353-9.
- Lee NJ, Hruban RH, Fishman EK. Gastric Heterotopic Pancreas: Computed Tomography With Clinicopathologic Correlation. *J Comput Assist Tomogr*. 2017;41(5):675-8.
- Zhang L, Peng L Q, Yu J Q, et al. Ectopic pancreas in the anterior mediastinum: A report of two cases and review of the literature. *Oncology letters*. 2014;7(4):1053-6.
- Kung JW, Brown A, Kruskal JB, et al. Heterotopic pancreas: typical and atypical imaging findings. *Clin Radiol*. 2010;65(5):403-7.
- Yuan Z, Chen J, Zheng Q, et al. Heterotopic pancreas in the gastrointestinal tract. *World J Gastroenterol*. 2009;15(29):3701.
- Rezvani M, Menias C, Sandrasegaran K, et al. Heterotopic Pancreas: Histopathologic Features, Imaging Findings, and Complications. *RadioGraphics*. 2017;37(2):484-99.
- Kim JY, Lee JM, Kim KW, et al. Ectopic Pancreas: CT Findings with Emphasis on Differentiation from Small Gastrointestinal Stromal Tumor and Leiomyoma. *Radiology*. 2009;252(1):92-100.
- Kim DW, Kim JH, Park SH, et al. Heterotopic pancreas of the jejunum: associations between CT and pathology features. *Abdom Imaging*. 2015;40(1):38-45.
- Dong YR, Gwang HK, Do YP, et al. Endoscopic removal of gastric ectopic pancreas: An initial experience with endoscopic submucosal dissection. *World J Gastroenterol*. 2010;16(36):4589-93.

Reconocimiento y abordaje del paciente con síndrome de rumiación

Mercedes Manresa 

Sección Neurogastroenterología, Instituto de Gastroenterología Salim. Salta, Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2022;52(2):270-276

Recibido: 18/04/2022 / Aceptado: 22/05/2022 / Publicado online: 27/06/2022 / <https://doi.org/10.52787/agl.v52i2.199>

Resumen

El síndrome de rumiación es un trastorno funcional gastro-duodenal que se caracteriza por la regurgitación, recurrente y sin esfuerzo, de alimentos recientemente ingeridos hasta la boca. El material regurgitado puede ser masticado y deglutido nuevamente o expulsado hacia el exterior. En la práctica clínica, la mayoría de los pacientes refieren la presencia de “reflujo” o “vómitos” y, si no se realiza una anamnesis detallada con preguntas dirigidas, los síntomas suelen interpretarse erróneamente, lo que lleva a realizar múltiples exámenes complementarios y tratamientos innecesarios que no resuelven el problema. En los pacientes con diagnóstico clínico de enfermedad por reflujo gastroesofágico refractaria, es fundamental distinguir entre regurgitación posprandial persistente y síndrome de rumiación. La importancia de este diagnóstico diferencial radica en que el síndrome de rumiación se beneficia de intervenciones en el comportamiento, a diferencia de los tratamientos médicos o quirúrgicos indicados en los pacientes en los que se confirma la presencia de enfermedad por reflujo gastroesofágico refractaria.

Palabras claves. Trastornos funcionales gastrointestinales, trastornos de la interacción intestino-cerebro, síndrome de rumiación, regurgitación, vómitos, enfermedad por reflujo gastroesofágico refractaria.

Recognition and Management of the Patient with Rumination Syndrome

Summary

Rumination syndrome is a functional gastroduodenal disorder characterized by the repetitive, effortless regurgitation of recently ingested food into the mouth followed by rechewing and reswallowing or expulsion of the food bolus. In clinical practice, most patients report the presence of “reflux” or “vomiting” and, if a detailed history is not taken with directed questions, the symptoms are often misinterpreted; which leads to multiple complementary tests and unnecessary treatments that do not solve the problem. In patients with a clinical diagnosis of refractory gastroesophageal reflux disease, it is essential to distinguish between persistent postprandial regurgitation and rumination syndrome. The importance of this differential diagnosis lies in the fact that rumination syndrome benefits from behavioral interventions, unlike medical or surgical treatments indicated in patients in whom the presence of refractory gastroesophageal reflux disease is confirmed.

Keywords. Functional gastrointestinal disorders, disorders of gut-brain interaction, rumination syndrome, regurgitation, vomiting, refractory gastroesophageal reflux disease.

Correspondencia: Mercedes Manresa
Correo electrónico: dramercedesmanresa@gmail.com

Abreviaturas

SR: Síndrome de rumiación.

EEI: Esfínter esofágico inferior.

ERGE: Enfermedad por reflujo gastroesofágico.

MEAR-I: Manometría esofágica de alta resolución con impedancia.

UEG: Unión esófago gástrica.

TCC: Terapia cognitivo conductual.

Introducción

El síndrome de rumiación (SR) es un trastorno funcional gastroduodenal que se caracteriza por la regurgitación, recurrente y sin esfuerzo, de alimentos recientemente ingeridos hasta la boca. El material regurgitado puede ser masticado y deglutido nuevamente o expulsado hacia el exterior. Se diferencia de los vómitos por las características del material regurgitado, el cual consiste en comida que suele conservar su sabor original, y por la ausencia de náuseas o arcadas previas.¹

Los pacientes con SR con frecuencia se someten a múltiples evaluaciones médicas y experimentan síntomas prolongados antes de llegar al diagnóstico. Esto refleja el escaso reconocimiento de este trastorno en el ámbito médico. En la práctica clínica, la mayoría de los pacientes refieren la presencia de “reflujo” o de “vómitos” y, si no se realiza una anamnesis detallada con preguntas dirigidas, los síntomas suelen interpretarse erróneamente, lo que lleva a realizar múltiples exámenes complementarios y tratamientos innecesarios que no resuelven el problema.²⁻³

Esta revisión tiene como objetivo aportar herramientas que permitan reconocer de forma temprana el SR y realizar un tratamiento dirigido a los mecanismos fisiopatológicos subyacentes.

Caso clínico

Paciente femenina de 18 años de edad, sin antecedentes personales patológicos, derivada al servicio de Neurogastroenterología de un centro de atención terciaria por vómitos persistentes de un año y medio de evolución. Al interrogatorio dirigido, la paciente refiere que, luego de las comidas, el alimento ingerido vuelve hasta la boca. Generalmente lo elimina al exterior, a excepción de cuando come con amigos, situación en la que lo mastica nuevamente y lo vuelve a tragar. Estos episodios comienzan algunos minutos después de la mayoría de las comidas. No siente náuseas antes de los episodios y refiere pirosis diurna frecuente. Los síntomas comenzaron de forma intermitente y empeoraron hace un año, lo cual coincide

con la separación de sus padres. Le preocupa su sobrepeso, disminuyó la ingesta y bajó 3 kg en el último mes. En el examen físico no se encontraron hallazgos de relevancia. Su índice de masa corporal es 29.

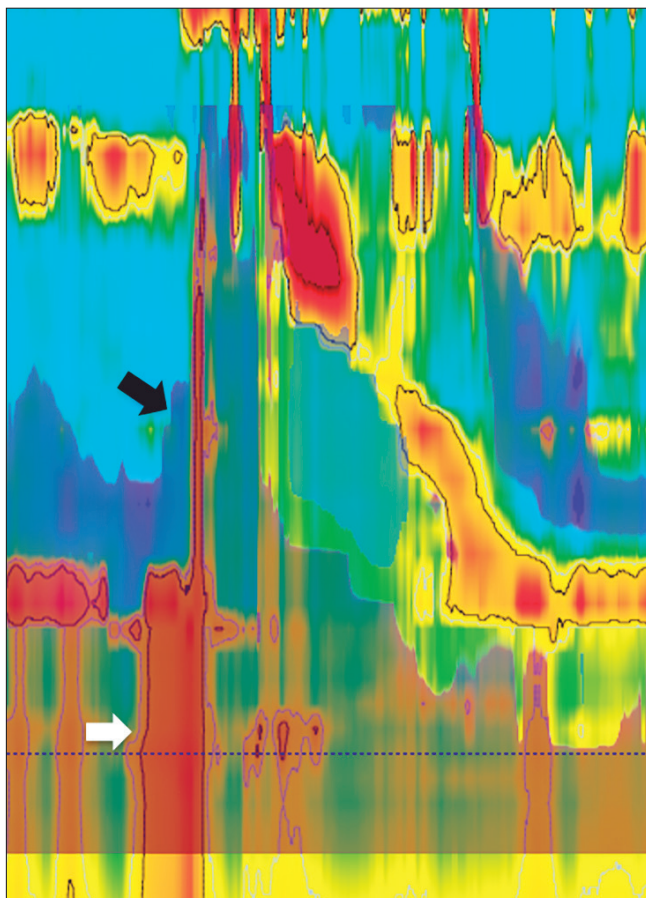
Desde el inicio de los síntomas, se le realizaron dos videoendoscopías digestivas altas y una seriada esófago-gastroduodenal, que fueron normales. Le solicitaron una manometría esofágica convencional en la que se informó un esfínter esofágico inferior (EEI) hipotensivo (7,4 mmHg) y una pH-metría de 24 horas, en la que se evidenció un tiempo de exposición ácida esofágica de 17%. El análisis bioquímico no tuvo hallazgos de relevancia.

Inicialmente, le indicaron metoclopramida y luego domperidona, sin mejoría de los síntomas. Luego de los estudios complementarios, le diagnosticaron enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). Le indicaron omeprazol 20 mg día y luego 40 mg día durante varios meses, sin obtenerse una mejoría de los síntomas.

Por diagnóstico presuntivo de SR, se realiza una manometría esofágica de alta resolución con impedancia (MEAR-I), con protocolo posprandial. Se evidencia una unión esófago gástrica (UEG) tipo I con un EEI normotensivo (16,5 mmHg). El análisis realizado siguiendo el protocolo de Chicago es normal. El tránsito del bolo es completo en el 100% de las degluciones. Minutos después de terminar la comida administrada (medialunas y agua), se observan varios episodios compatibles con rumiación, por lo que se confirma el diagnóstico de sospecha (Figura 1). Se solicita un centellograma de vaciamiento gástrico a sólidos que evidencia una retención gástrica del 1% a las 4 horas, por lo que se descarta gastroparesia.

Como parte del tratamiento, se explica el mecanismo de producción de los episodios con la ayuda de las imágenes de la manometría. Se explica y practica en el consultorio la técnica de respiración diafragmática. La paciente realiza dicha técnica en forma diaria, después de cada comida. Se indica dexlansoprazol 60 mg día. Se realiza interconsulta con el servicio de salud mental, que diagnostica trastorno de ansiedad, descarta la presencia de un trastorno alimentario y comienza terapia cognitivo conductual (TCC). Se solicita evaluación y seguimiento por el servicio de nutrición. A los dos meses del inicio del tratamiento, la paciente refiere episodios intermitentes de regurgitación posprandial de alimentos, sin llegada de estos hasta la boca, y mejoría de la pirosis. Se realiza descenso escalonado del inhibidor de bomba de protones. Al año de seguimiento, presenta regurgitación posprandial ocasional (menos de una vez por mes), sin pirosis ni episodios de rumiación.

Figura 1. Manometría esofágica de alta resolución con impedancia, con protocolo posprandial: la impedancia pone en evidencia un episodio de reflujo proximal (flecha negra), el cual está precedido por un aumento de la presión intragástrica mayor a 30 mmHg (flecha blanca). Gentileza del sector de Neurogastroenterología del Hospital de Clínicas José de San Martín.



Discusión

Epidemiología

Se estima que la prevalencia global del SR en adultos se encuentra alrededor del 3% (IC 95% 3 - 3,3%).⁴ En poblaciones seleccionadas, como pacientes con trastornos de alimentación o fibromialgia, se observaron prevalencias mayores, de 7 y 8% respectivamente.⁵⁻⁶

Algunos estudios realizados en adultos sugieren que el SR podría ser más frecuente en mujeres,^{2,7} mientras que en estudios realizados en niños y adolescentes no se observó la misma tendencia.⁸⁻⁹ El predominio femenino en los estudios de adultos puede estar relacionado con el hecho de que las mujeres con trastornos funcionales gastrointestinales son más propensas a buscar atención médica.¹⁰

Históricamente, el SR se describió en niños y adultos con deterioro cognitivo. Sin embargo, hoy se sabe que

también puede ocurrir en niños, adolescentes y adultos sin alteraciones cognitivas.

El SR afecta de forma significativa la calidad de vida de los pacientes, que suelen disminuir su participación en actividades sociales, como comer en restaurantes o en sus lugares de trabajo.⁴

Fisiopatología

El SR es un hábito aprendido, que los pacientes realizan de forma voluntaria, pero no consciente.¹¹ El principal mecanismo desencadenante de los episodios de rumiación es la contracción voluntaria de los músculos de la pared abdominal, que produce un aumento de la presión intragástrica. Esto se acompaña de la relajación del EEI, lo cual permite la regurgitación del contenido gástrico debido a una menor presión intratorácica. Una vez que el material regurgitado ingresa al cuerpo esofágico, se produce la relajación del esfínter esofágico superior, alcanzando así la orofaringe.^{2,12}

La patogénesis de la reducción de la presión de la UEG durante los episodios de rumiación no se conoce con exactitud. Una explicación posible es que los pacientes con rumiación han desarrollado o potenciado un arco reflejo que se produce durante la elevación de la presión intragástrica y que causa una relajación crural transitoria.¹³ Thumshirn y col. demostraron que la relajación del EEI se produce a una menor presión de distensión gástrica en los pacientes con rumiación, en comparación con los controles sanos.¹⁴ Otra hipótesis es que el aumento de la presión abdominal desplaza el EEI de forma proximal, por lo que se pierde la contribución crural a la presión de la UEG.¹⁵

Kessing y col. identificaron tres variantes de rumiación mediante el uso de MEAR-I: primaria, secundaria y asociada con eructos supragástricos. Dichas variantes podrían explicar algunos de los mecanismos fisiopatológicos subyacentes. En pacientes con rumiación primaria, la etiología no es clara, ya que no se pudo identificar ningún evento que preceda a los episodios. Durante la rumiación secundaria, un episodio de reflujo gastroesofágico precede al episodio de rumiación. Esto sugiere que la sensación desagradable del contenido gástrico en el esófago podría desencadenar un evento de rumiación. En pacientes con rumiación asociada con eructos supragástricos, un eructo supragástrico precede al episodio de rumiación. Se demostró que la presión intragástrica aumenta durante la expulsión de aire, por lo que esta última también podría forzar el paso del contenido gástrico hacia el esófago durante el período posprandial, desencadenando un episodio de rumiación.¹⁶

El SR se asocia con trastornos psicológicos como la

depresión y la ansiedad. En algunos pacientes, pueden identificarse eventos estresantes alrededor del momento de inicio de los síntomas.¹⁷ El SR puede asociarse con bulimia nerviosa, siendo más frecuente que los pacientes expulsen el material regurgitado en lugar de tragarlo nuevamente.¹

Algunos estudios sugieren que el SR es un comportamiento aprendido a partir de una sensación gastrointestinal desagradable.¹⁸⁻²⁰ El desencadenante inicial de la conducta puede incluso haber desaparecido cuando se llega al diagnóstico.

Características clínicas

La mayoría de los pacientes refieren que los episodios de rumiación se producen dentro de los 10 minutos de haber terminado una comida.²⁻³ El material regurgitado no suele tener sabor ácido ni amargo (como ocurre en la ERGE o en los episodios de vómitos) y, generalmente, se describe con un sabor similar al de los alimentos ingeridos recientemente. Los episodios tienden a interrumpirse cuando el material regurgitado se vuelve ácido.¹

El SR se asocia con la pérdida de peso en aproximadamente el 40% de los pacientes.²

Diagnóstico diferencial

En los pacientes con diagnóstico clínico de ERGE refractaria, es fundamental distinguir entre la presencia de regurgitación posprandial persistente y rumiación. La importancia de este diagnóstico diferencial radica en que el SR se beneficia de intervenciones en el comportamiento, a diferencia de los tratamientos médicos o quirúrgicos indicados en los pacientes en los que se confirma la presencia de ERGE refractaria.²¹

El SR contrasta con los trastornos relacionados con vómitos, los cuales están precedidos por náuseas y/o arcadas, generalmente ocurren más tarde en el período posprandial y no suelen presentar alimentos reconocibles.¹

Debido al predominio femenino del SR y al desarrollo frecuente de pérdida de peso, los pacientes pueden ser diagnosticados erróneamente con un trastorno de la alimentación. Es importante descartar la presencia de bulimia nerviosa en los pacientes con SR y tener en cuenta que ambos trastornos pueden estar asociados.¹

La acalasia puede presentarse con regurgitación de los alimentos ingeridos. Generalmente, se presenta con disfagia como síntoma principal y se descarta mediante manometría esofágica.¹⁹

Exámenes complementarios

El diagnóstico del SR se sospecha por la presentación clínica y se confirma mediante MEAR-I. Una videoen-

doscopía digestiva alta permite descartar la presencia de una patología gastroduodenal orgánica.

Manometría esofágica de alta resolución con impedancia

El *gold standard* actual para confirmar el diagnóstico de SR es la MEAR-I. Permite documentar la presencia de episodios de reflujo proximal que se asocian con aumentos de la presión intragástrica por encima de 30 mm Hg.¹⁶ Debe realizarse con un protocolo determinado que incluye una comida de prueba y un período de evaluación posprandial.

pH-impedanciometría esofágica de 24 horas

Nakagawa y col. diseñaron recientemente un score para el diagnóstico de rumiación mediante pH-impedanciometría. Utiliza dos parámetros: el número posprandial de episodios de reflujo por hora (punto de corte 3/hora = 1 punto) y el índice sintomático posprandial (punto de corte 60% = 1 punto). Un score de 1 permite diagnosticar rumiación en pacientes con ERGE refractario con una sensibilidad del 91,7% y una especificidad del 78,6%. Un score de 2 aumenta la especificidad a 93%, con una menor sensibilidad (58%).⁷

Centellograma de vaciamiento gástrico a sólidos

La evaluación del vaciamiento gástrico puede ayudar a excluir una dismotilidad gástrica significativa. Sin embargo, los resultados anormales deben interpretarse con cuidado en el contexto de SR. El retraso en el vaciamiento gástrico puede ser el resultado de la regurgitación y nueva deglución de los alimentos, que llegan de forma intermitente y tardía al estómago distal para su digestión y mezcla. A su vez, existe la posibilidad de expulsión al exterior de la comida radiomarcada, lo cual también influye en los resultados de la prueba.⁸

Tratamiento

Actualmente, la respiración diafragmática es el tratamiento de primera línea para el SR.¹¹ La TCC²² y los antidepressivos tricíclicos²³ podrían ser considerados como tratamientos adyuvantes en aquellos pacientes que no responden al abordaje inicial con respiración diafragmática. El *biofeedback* dirigido a la actividad muscular abdominotorácica es un tratamiento eficaz para reducir los episodios de rumiación, aunque tiene limitaciones, como el costo elevado y la baja disponibilidad.²⁴⁻²⁵

Los inhibidores de la bomba de protones suprimen la pirosis y protegen a la mucosa esofágica durante las regurgitaciones. Sin embargo, estos fármacos pueden prolongar los episodios de rumiación al impedir la acidificación intragástrica de las comidas, la cual habitualmente los interrumpe.¹

Respiración diafragmática

La respiración diafragmática es una técnica que puede enseñarse en el consultorio como primer enfoque hacia la reversión del hábito de contracción de la pared abdominal. Permite que el paciente relaje inconscientemente los músculos abdominales, lo que impide que se desencadene el episodio de rumiación.¹¹

Para enseñar esta técnica, se le pide al paciente que se siente en una posición relajada, que coloque una mano en la parte superior del tórax y la otra en el abdomen por debajo de la caja torácica. Se lo instruye para que respire moviendo solamente la mano que se encuentra sobre el abdomen, mientras mantiene el tórax inmóvil. Cada inhalación y exhalación de aire debe ser lenta y durar al menos tres segundos. Se debe alentar a los pacientes a practicar esta técnica en la mitad de las comidas o después de estas, según el momento de presentación de los síntomas, y después de cada episodio de rumiación. El objetivo es que, con la práctica, esta maniobra se convierta en un comportamiento inconsciente durante y después de las comidas.¹¹

Biofeedback

Se trata de un entrenamiento conductual dirigido a la actividad muscular abdomino-torácica mediante retroalimentación auditiva y/o visual. Puede realizarse guiado por MEAR-I o por electromiografía (EMG). Durante las sesiones, los pacientes son entrenados para controlar la actividad de los músculos abdomino-torácicos mientras observan el trazado correspondiente en tiempo real en un monitor. Luego de las sesiones, los pacientes deben practicar, después de cada comida, los ejercicios aprendidos.

En un ensayo controlado aleatorizado, la terapia de *biofeedback* guiada por EMG resultó en una disminución significativa del número de episodios de rumiación, en comparación con un tratamiento simulado. Durante los seis meses posteriores al tratamiento, los pacientes continuaron mejorando, con una reducción significativa de los episodios de rumiación a menos de un episodio por día.²⁴⁻²⁵

Del mismo modo, en un estudio observacional realizado por Halland y col., la terapia de *biofeedback* guiada por MEAR-I fue eficaz en disminuir el número de episodios de rumiación. Durante las sesiones, se evidenció que la contracción voluntaria del diafragma crural produce una disminución de la presión intragástrica y un aumento de la presión de la UEG.¹³

Se necesitan estudios controlados para evaluar si la terapia de *biofeedback* es superior a la técnica de respiración diafragmática practicada en el consultorio.

Terapia cognitivo conductual

Esta terapia consiste en intervenciones dirigidas a los mecanismos psicológicos que perpetúan los episodios de rumiación. Dichas intervenciones incluyen técnicas de autorrelajación, experimentos conductuales para poner a prueba los miedos (por ejemplo, al uso de la respiración diafragmática en público) y exposición sistemática a estímulos asociados con los episodios de rumiación, entre otros.

Los hallazgos de un ensayo abierto reciente sugieren que la TCC es un enfoque prometedor para el SR. Se necesitan estudios con diseños aleatorios y muestras de mayor tamaño para hacer una recomendación formal al respecto.

Cuando los pacientes continúan experimentando episodios de rumiación a pesar de aplicar la técnica de respiración diafragmática, puede considerarse contactarlos con especialistas en TCC para que aprendan estrategias que permitan potenciar la respiración diafragmática.^{22,26-27} A su vez, la TCC puede ser útil en los pacientes que presentan trastornos psicológicos asociados.

Otros tratamientos

- Fármacos neuromoduladores

Actualmente no hay evidencia que avale la eficacia de estos fármacos en reducir los episodios de rumiación.

Pueden usarse para tratar los trastornos funcionales gastrointestinales asociados, los cuales se caracterizan por presentar hipersensibilidad visceral. También pueden ser útiles en algunos trastornos psicológicos asociados, como el trastorno de ansiedad generalizada.²⁸⁻²⁹

En un ensayo abierto reciente se utilizaron antidepresivos tricíclicos (principalmente nortriptilina y amitriptilina) en combinación con respiración diafragmática y técnicas de autorrelajación, obteniéndose una mejoría de los síntomas en el 90% de los pacientes con SR.²³

- Baclofeno

Es un agonista del ácido gamma-aminobutírico que aumenta la presión de reposo del EEI y reduce el número de sus relajaciones transitorias, lo que resulta en una disminución del número de episodios de reflujo ácido y no ácido en los pacientes con ERGE.³⁰⁻³³

Este fármaco podría tener un papel terapéutico en el SR al aumentar el umbral de presión del EEI que hay que superar para inducir el movimiento del contenido gástrico hacia el esófago. Sin embargo, la evidencia actual es insuficiente para apoyar la aplicación clínica de este fármaco en el SR.

En un ensayo clínico abierto, se observó una reducción significativa de los episodios de rumiación en ocho adultos, luego de la administración de 10 mg de baclofeno, tres veces por día antes de las comidas, durante una semana.³⁴

- Tratamiento quirúrgico

En una serie de cinco pacientes con SR que no respondieron a la terapia conductual, la funduplicatura de Nissen fue efectiva en el control de los síntomas. No se realizó seguimiento a largo plazo de dichos pacientes ni se mencionó la presencia de complicaciones posprocedimiento.³⁵

Además de las complicaciones inherentes al procedimiento, existe un riesgo teórico de disrupción de la funduplicatura en los pacientes con SR, debido a las elevaciones sostenidas de la presión gástrica.¹⁸

Conclusión

Resulta fundamental tener en cuenta el SR en la práctica clínica, tomarse el tiempo para escuchar lo que el paciente describe y realizar una anamnesis dirigida con el fin de identificar el síndrome de forma temprana. Esto permitirá ofrecer al paciente un manejo específico que lleve a mejorar su calidad de vida, evitando estudios y tratamientos innecesarios.

La MEAR-I y la pH-impedanciometría esofágica de 24 horas permiten confirmar el diagnóstico clínico y evaluar la presencia de ERGE.

Actualmente, la respiración diafragmática es el tratamiento de primera línea para el SR.

Consentimiento para la publicación. Para la confección de este manuscrito, se utilizaron datos anonimizados que no han distorsionado su significado científico.

Propiedad intelectual. Los autores declaran que los datos y las figuras presentes en el manuscrito son originales y se realizaron en sus instituciones pertenecientes.

Financiamiento. Los autores declaran que no hubo fuentes de financiación externas.

Conflicto de interés. Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación con este artículo.

Aviso de derechos de autor



© 2022 Acta Gastroenterológica Latinoamericana. Este es un artículo de acceso abierto publicado bajo los términos de la Licencia Creative Commons Attribution (CC BY-NC-SA 4.0), la cual permite el uso, la distribución y la reproducción de forma no comercial, siempre que se cite al autor y la fuente original.

Cite este artículo como: Manresa M. Reconocimiento y abordaje del paciente con síndrome de rumiación. Reporte de casos. *Acta Gastroenterol Latinoam.* 2022;52(2):270-276. <https://doi.org/10.52787/agl.v52i2.199>

Referencias

1. Stanghellini V, Chan FKL, Hasler WL, Malagelada JR, Suzuki H, Tack J, *et al.* Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology.* 2016;150(6):1380-92.
2. O'Brien MD, Bruce BK, Camilleri M. The rumination syndrome: clinical features rather than manometric diagnosis. *Gastroenterology.* 1995;108(4):1024-9.
3. Soykan I, Chen J, Kendall BJ, Mccallum RW. The Rumination Syndrome (Clinical and Manometric Profile, Therapy, and Long-Term Outcome). *Dig Dis Sci.* 1997;42(9):1866-72.
4. Josefsson A, Hreinsson JP, Simrén M, Tack J, Bangdiwala SI, Sperber AD, *et al.* Global Prevalence and Impact of Rumination Syndrome. *Gastroenterology.* 2022;162(3):731-42.e9.
5. Wang X, Luscombe GM, Boyd C, Kellow J, Abraham S. Functional gastrointestinal disorders in eating disorder patients: altered distribution and predictors using ROME III compared to ROME II criteria. *World J Gastroenterol.* 2014;20(43):16293-9.
6. Almansa C, Rey E, Sánchez RG, Sánchez AA, Díaz-Rubio M. Prevalence of functional gastrointestinal disorders in patients with fibromyalgia and the role of psychologic distress. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7(4):438-45.
7. Nakagawa K, Sawada A, Hoshikawa Y, Nikaki K, Sonmez S, Woodland P, *et al.* Persistent postprandial regurgitation vs rumination in patients with refractory gastroesophageal reflux disease symptoms: identification of a distinct rumination pattern using ambulatory impedance-pH monitoring. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG.* 2019;114(8):1248-55.
8. Chial HJ, Camilleri M, Williams DE, Litzinger K, Perrault J. Rumination syndrome in children and adolescents: diagnosis, treatment, and prognosis. *Pediatrics.* 2003;111(1):158-62.
9. Rajindrajith S, Devanarayana NM, Crispus Perera BJ. Rumination syndrome in children and adolescents: a school survey assessing prevalence and symptomatology. *BMC Gastroenterol.* 2012;12:163.
10. Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10(7):712-21.e4.
11. Chitkara DK, Van Tilburg M, Whitehead WE, Talley NJ. Teaching diaphragmatic breathing for rumination syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(11):2449-52.
12. Amarnath RP, Abell TL, Malagelada JR. The rumination syndrome in adults. A characteristic manometric pattern. *Ann Intern Med.* 1986;105(4):513-8.
13. Halland M, Parthasarathy G, Bharucha AE, Katzka DA. Diaphragmatic breathing for rumination syndrome: efficacy and mechanisms of action. *Neurogastroenterol Motil.* 2016;28(3):384-91.
14. Thumshirn M, Camilleri M, Hanson RB, Williams DE, Schei AJ, Kammer PP. Gastric mechanosensory and lower esophageal sphincter function in rumination syndrome. *Am J Physiol.* 1998;275(2):G314-21.
15. Gourcerol G, Dechelotte P, Ducrotte P, Leroi AM. Rumination syndrome: when the lower oesophageal sphincter rises. *Dig Liver Dis.* 2011;43(7):571-4.

16. Kessing BF, Bredenoord AJ, Smout AJPM. Objective manometric criteria for the rumination syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(1):52-9.
17. Malcolm A, Thumshirn MB, Camilleri M, Williams DE. Rumination Syndrome [Internet]. Vol. 72, Mayo Clinic Proceedings. 1997. Pp. 646-52.
18. Absah I, Rishi A, Talley NJ, Katzka D, Halland M. Rumination syndrome: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Neurogastroenterol Motil* [Internet]. 2017;29(4).
19. Halland M, Pandolfino J, Barba E. Diagnosis and Treatment of Rumination Syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(10):1549-55.
20. Vachhani H, De Souza Ribeiro B, Schey R. Rumination Syndrome: Recognition and Treatment [Internet]. Vol. 18, Current Treatment Options in Gastroenterology. 2020. Pp. 60-8.
21. Zerbib F, Bredenoord AJ, Fass R, Kahrilas PJ, Roman S, Savarino E, *et al*. ESNM/ANMS consensus paper: Diagnosis and management of refractory gastro-esophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motil*. 2021;33(4):e14075.
22. Murray HB, Zhang F, Call CC, Keshishian A, Hunt RA, Juarascio AS, *et al*. Comprehensive Cognitive-Behavioral Interventions Augment Diaphragmatic Breathing for Rumination Syndrome: A Proof-of-Concept Trial. *Dig Dis Sci*. 2021;66(10):3461-9.
23. Robles A, Romero YA, Tatro E, Quezada H, McCallum RW. Outcomes of Treating Rumination Syndrome with a Tricyclic Antidepressant and Diaphragmatic Breathing. *Am J Med Sci*. 2020;360(1):42-9.
24. Barba E, Burri E, Accarino A, Malagelada C, Rodríguez-Urrutia A, Soldevilla A, *et al*. Biofeedback-guided control of abdominothoracic muscular activity reduces regurgitation episodes in patients with rumination. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(1):100-6.e1.
25. Barba E, Accarino A, Soldevilla A, Malagelada J-R, Azpiroz F. Randomized, Placebo-Controlled Trial of Biofeedback for the Treatment of Rumination. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(7):1007-13.
26. Burton Murray H, Juarascio AS, Thomas JJ. Augmenting Diaphragmatic Breathing with Behavioral Exposure: Single-Case Experimental Design for Rumination Disorder. *Cogn Behav Pract*. 2020;27(3):347-56.
27. Thomas JJ, Murray HB. Cognitive-behavioral treatment of adult rumination behavior in the setting of disordered eating: A single case experimental design [Internet]. Vol. 49, International Journal of Eating Disorders. 2016. p. 967-72.
28. Drossman DA, Tack J, Ford AC, Szigethy E, Törnblom H, Van Oudenhove L. Neuromodulators for functional gastrointestinal disorders (disorders of Gut-Brain interaction): A Rome foundation working team report. *Gastroenterology*. 2018;154(4):1140-71.e1.
29. Murray HB, Juarascio AS, Di Lorenzo C, Drossman DA, Thomas JJ. Diagnosis and Treatment of Rumination Syndrome: A Critical Review. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(4):562-78.
30. Hasler WL. Baclofen effects on esophageal function: a possible therapy for GERD? *Gastroenterology*. 2002;123(5):1736-7.
31. Koek GH, Sifrim D, Lerut T, Janssens J, Tack J. Effect of the GABAB agonist baclofen in patients with symptoms and duodeno-gastro-oesophageal reflux refractory to proton pump inhibitors. *Gut*. 2003;52(10):1397-402.
32. Van Herwaarden MA, Samsom M, Rydholm H, Smout AJP. The effect of baclofen on gastro-oesophageal reflux, lower oesophageal sphincter function and reflux symptoms in patients with reflux disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2002;16:1655-62.
33. Vela MF, Tutuian R, Katz PO. Baclofen decreases acid and non acid post prandial gastro oesophageal reflux measured by combined multichannel intraluminal impedance and pH. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17(2):243-51.
34. Blondeau K, Boecxstaens V, Rommel N, Farré R, Depeyter S, Holvoet L, *et al*. Baclofen improves symptoms and reduces post-prandial flow events in patients with rumination and supragastric belching. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(4):379-84.
35. Oelschlager BK, Chan MM, Eubanks TR, Pope CE 2nd, Pellegrini CA. Effective treatment of rumination with Nissen fundoplication. *J Gastrointest Surg*. 2002;6(4):638-44.

Litotricia con láser por colangioscopia directa peroral en litiasis biliar complicada. Reporte de casos

Víctor Hugo Abecia  · Fernando Ignacio Giménez  · Manuel Mahler  · Dante Manazzoni 
Juan Pizzala  · Augusto Villaverde  · Mariano Marcolongo 

Hospital Italiano de Buenos Aires. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2022;52(2):277-280

Recibido: 20/01/2022 / Aceptado: 13/05/2022 / Publicado online: 27/06/2022 / <https://doi.org/10.52787/agl.v52i2.165>

Resumen

Los cálculos del conducto biliar común se resuelven, habitualmente, a través de una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica. En ocasiones, la coledocolitiasis resulta un desafío terapéutico, ya sea por la morfología de los litos, el tamaño, la consistencia o la relación de estos con el calibre y la anatomía de la vía biliar. La coledocolitiasis gigante plantea un desafío terapéutico para el cual, afortunadamente, contamos con cada vez más herramientas para su tratamiento endoscópico. Entre las opciones disponibles, mencionamos la esfinteroplastia con balón de grandes volúmenes, la litotricia mecánica con canastilla, la litotricia extracorpórea y la litotricia guiada por colangioscopia, ya sea electrohidráulica o con láser. Presentamos dos casos de coledocolitiasis gigantes tratadas con litotricia con láser guiada por colangioscopia. El primer caso es el de una paciente de sexo femenino, de 70 años, colecistectomizada y derivada de otro centro por coledocolitiasis gigante, con dos intentos de resolución fallidos por colangiopancreatografía retrógrada endoscópica. El segundo caso

se trata de un paciente masculino, de 58 años, colecistectomizado, con un intento previo de colangiopancreatografía retrógrada endoscópica por coledocolitiasis gigante, sin éxito. Ambos fueron tratados con éxito a través de litotricia con láser guiada por colangioscopia, en una sola sesión.

Palabras claves. Colangioscopia, litotricia con láser, litiasis gigante, macrolitiasis.

Laser Lithotripsy by Direct Peroral Cholangioscopy in Complicated Biliary Lithiasis: A Case Series

Summary

Common bile duct stones are usually resolved with an endoscopic retrograde cholangiopancreatography. Sometimes, choledocholithiasis becomes a therapeutic challenge, either due to the morphology of the stones, their size, consistency and their relationship with the common bile duct diameter and anatomy. Giant choledocholithiasis poses a therapeutic challenge. Fortunately, we increasingly have more tools for its endoscopic management. Among them we mention, mechanical basket lithotripsy, extracorporeal lithotripsy, and Cholangioscopy guided lithotripsy, electrohydraulic o laser. We present 2 cases of giant choledocholithiasis treated with cholangioscopy-guided laser litotricia. The first case is a 70-year-old female patient with a history of a cholecystectomy 10 years ago. She was referred to our hospital from another institution for giant choledocholithiasis with two failed endoscopic retrograde cholangiopancreatography attempts. The second patient is a 58-year-old male patient, also with

Correspondencia: Fernando Ignacio Gimenez
Correo electrónico: fernandoigimenez@gmail.com

previous cholecystectomy with 1 previous attempt at endoscopic retrograde cholangiopancreatography for giant choledocholithiasis without success.

Both patients were successfully treated through cholangioscopy-guided laser lithotripsy in a single session and were discharged one day after the procedures.

Keywords. *Cholangioscopy, laser lithotripsy, giant lithiasis, microlithiasis.*

Abreviaturas

CPRE: *Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica.*

EPB: *Esfinteroplastia con balón de grandes volúmenes.*

LEH: *Litotricia electrohidráulica.*

Introducción

Los cálculos del conducto biliar común son una patología relativamente frecuente.

El 85%-90% de las coledocolitiasis se resuelven a través de una *colangiopancreatografía retrógrada endoscópica* (CPRE), en la que, luego de una esfinteropapilotomía, se utiliza una canastilla o un balón para extraer los cálculos.¹ En aproximadamente el 10%-15% de los pacientes, la extracción de los cálculos puede resultar dificultosa debido a diferentes variables. La coledocolitiasis compleja se establece cuando se presenta alguna de las siguientes situaciones que dificulta la extracción endoscópica: tamaño mayor a 2 cm, consistencia (por ej.: cálculos de bilirrubina), posición anatómica (por ej.: impactación), morfología (por ej.: litos cuadrados) y/o accesibilidad (por ej.: litiasis intrahepática).²⁻⁵

Para la extracción endoscópica de la litiasis coledociana gigante, se han descrito distintas opciones terapéuticas, siendo la litotricia con láser guiada por colangioscopia una técnica que demostró una alta tasa de éxito y bajas complicaciones.²⁻³

En este artículo, presentamos dos casos de coledocolitiasis gigantes resueltas por litotricia con láser guiada por colangioscopia.

Caso clínico

Caso 1: Mujer de 72 años, colecistectomizada hacía diez años, en la cual, en contexto de síndrome coledociano, se evidencia una litiasis coledociana gigante de +/- 5 cm. La paciente fue derivada a nuestro hospital luego de dos intentos fallidos de extracción por CPRE en otro centro. En uno de ellos, se había logrado fragmentar el gran lito en dos litos de +/- 30 mm cada uno, pero, a pesar de agotar las posibilidades de la técnica endoscópica, inclu-

yendo esfinteroplastia con balón de grandes volúmenes y canastilla litotriptora, no lograron extraerlo. Se decidió entonces colocar una prótesis biliar plástica y derivar a la paciente a nuestro centro para realizar litotricia láser guiada por colangioscopia.

Se decidió realizar una nueva CPRE con litotricia láser guiada por colangioscopia, en la que puede observarse a través del colangiograma (Figura 1) los litos descritos previamente. La técnica resultó exitosa, lográndose por este método fragmentar los litos (Figura 2) y, posteriormente, extraerlos de forma completa (Figura 3) en una sesión (Video 1).

Figura 1. *Colangiografía que evidencia la presencia de macrolitos.*

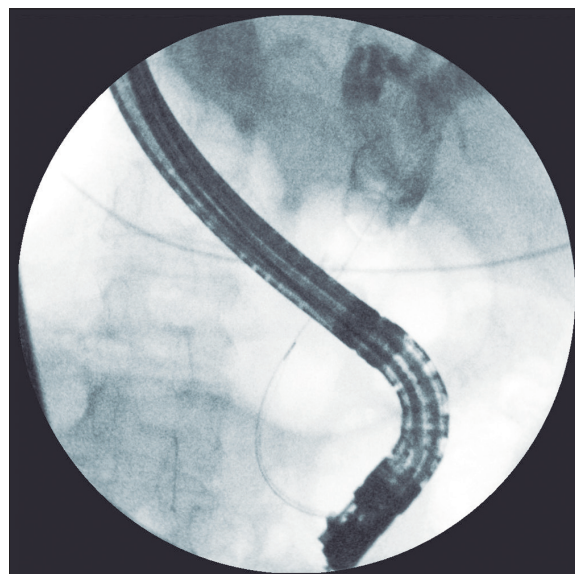


Figura 2. *Colangiografía que evidencia fragmentación de los macrolitos.*

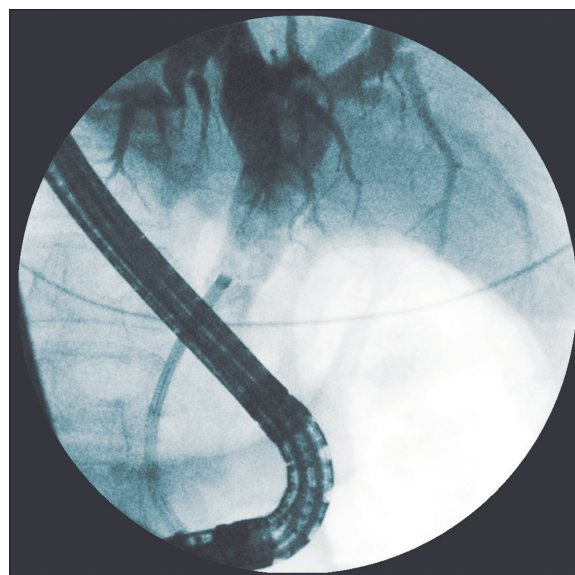
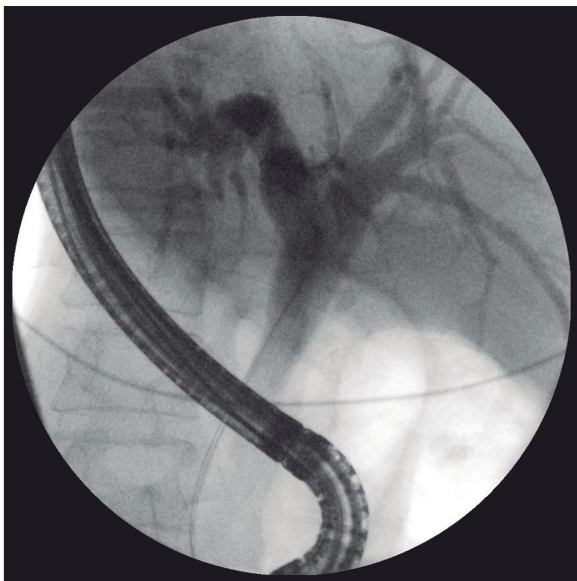


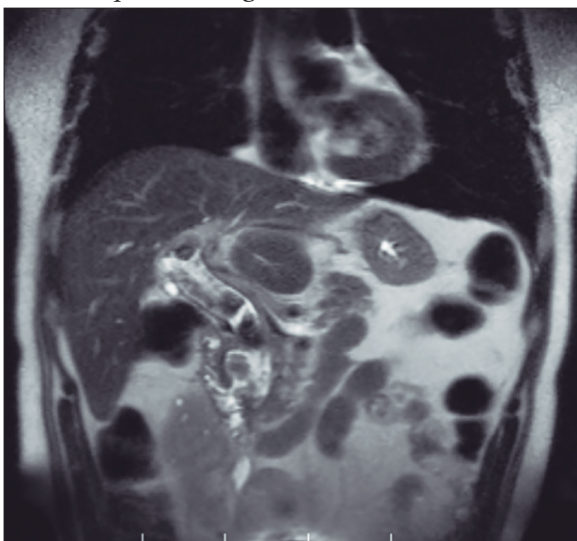
Figura 3. Colangiografía bloqueada que evidencia ausencia de litiasis residual.



Vídeo 1. Litotricia con láser guiada por colangioscopia en litiasis biliar complicada.

Caso 2: Hombre de 58 años, con antecedentes de colecistectomía laparoscópica dos años antes, que fue derivado a nuestro hospital para la resolución de una coledocolitiasis gigante. Se realizó una resonancia, en la que se observaron 3 litos de +/- 26 mm cada uno (Figura 4).

Figura 4. Resonancia magnética en la que se evidencian múltiples litos de gran tamaño.



El paciente tuvo un intento fallido de extracción endoscópica a través de una CPRE en la institución en la cual se encontraba internado. Allí se había realizado esfinterotomía y esfinteroplastia con balón de grandes volúme-

nes, canastilla litotriptora, sin lograrse la fragmentación y extracción de los litos. Por tal motivo, se decidió la derivación a nuestro centro para realizar litotricia con láser guiada por colangioscopia.

El procedimiento se realizó con el paciente en decúbito ventral, bajo anestesia general; se utilizó procesador Pentax® EPK 7010i, duodenoscopio Pentax® de la serie 3490 y colangioscopio Spyglass®. A través de este, se insertó una fibra láser Slimline conectada al sistema láser Versa Pulse® (0.6 J de energía y 30 hz de frecuencia). El procedimiento duró 50 minutos y se logró fragmentar y extraer la totalidad de los cálculos en una sesión.

Ambos pacientes tuvieron una buena evolución clínica, sin complicaciones inmediatas, y se les otorgó el alta médica al día siguiente del procedimiento.

Discusión

Los macrocálculos representan un desafío técnico a la hora de resolver de forma completa y exitosa esta patología.

La fragmentación de los grandes cálculos de las vías biliares se logra, tradicionalmente, mediante técnicas ampliamente disponibles, como la litotricia mecánica con canastilla de Dormia o la esfinteroplastia con balón de grandes volúmenes (EPB), ya sea combinando una esfinterotomía limitada + EPB o realizando EPB sobre esfinterotomía previa, con un éxito aproximado del 90%.^{4,7} En el 10% restante, los cálculos biliares resisten la fragmentación convencional.

Los avances tecnológicos han puesto al alcance nuevas opciones terapéuticas a la hora de tratar esta patología. La litotricia intraductal por ondas de choque representa un método alternativo para fragmentar los cálculos biliares y permitir su extracción. Existen dos métodos para generar ondas de choque en un fluido: utilizando una sonda bipolar capaz de generar una chispa en el caso de la litotricia electrohidráulica (LEH) o un sistema láser pulsado en el caso de la litotricia láser. Tanto la LEH como la litotricia láser se realizan preferentemente bajo visualización directa con guía colangioscópica y la técnica a elegir dependerá de la disponibilidad y la experiencia del centro donde se realice.⁷

En nuestro caso, dada la disponibilidad de este método en nuestra institución, se optó por litotricia con láser guiada por colangioscopia. Esta técnica ha mejorado la eficacia y seguridad en comparación con la tecnología láser previa, debido a que utiliza un sistema láser de tipo pulsátil que es más eficiente para la fragmentación de litos y reduce el riesgo de lesiones térmicas a los tejidos circundantes.⁶ Por otra parte, el hecho de ser guiado por colangioscopia permite una mayor seguridad y eficacia al realizar la litotricia bajo visión endoscópica directa.

Conclusión

En resumen, la litotricia con láser guiada por colangioscopia demostró ser una técnica eficaz y segura. La tasa de éxito en pacientes con coledocolitiasis gigante es cercana al 90%. Los avances tecnológicos han hecho de esta una técnica segura y eficaz. Es recomendable que este tipo de patología sea manejada en centros de referencia.

Agradecimientos. Se agradece la asistencia personal y la provisión de reactivos especiales. Servicio de Urología del Hospital Italiano de Buenos Aires.

Consentimiento para la publicación. Para la confección de este manuscrito, se utilizaron datos anonimizados que no han distorsionado su significado científico.

Propiedad intelectual. Los autores declaran que los datos, las figuras y el video presentes en el manuscrito son originales y se realizaron en sus instituciones pertenecientes.

Financiamiento. Los autores declaran que no hubo fuentes de financiación externas.

Conflicto de interés. Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación con este artículo.

Aviso de derechos de autor



© 2022 Acta Gastroenterológica Latinoamericana. Este es un artículo de acceso abierto publicado bajo los términos de la Licencia Creative Commons Attribution (CC BY-NC-SA 4.0), la cual permite el uso, la distribución y la reproducción de forma no comercial, siempre que se cite al autor y la fuente original.

Cite este artículo como: Abecia V H, Giménez F I, Mahler M y col. Litotricia con láser por colangioscopia directa peroral en litiasis biliar complicada. Reporte de casos. Acta Gastroenterol Latinoam. 2022;52(2):277-280. <https://doi.org/10.52787/agl.v52i2.165>

Referencias

1. Buxbaum J. Modern management of common bile duct stones. Gastrointest Endosc Clin N Am. 2013;23(2):251-75.
2. Yasuda I, Itoi T. Recent advances in endoscopic management of difficult bile duct stones. Dig Endosc. 2013;25(4):376-85.
3. Patel SN, Rosenkranz L, Hooks B, Tarnasky PR, Raijman I, Fishman DS, Sauer BG, Kahaleh M. Holmium-yttrium aluminum garnet laser lithotripsy in the treatment of biliary calculi using single-operator cholangioscopy: a multicenter experience (with video). Gastrointest Endosc. 2014;79(2):344-8.
4. Manes G, Paspatis G, Aabakken L, Anderloni A, Arvanitakis M, Ah-Soune P, Barthet M, Domagk D, Dumonceau JM, Gigot JF, Hritz I, Karamanolis G, Laghi A, Mariani A, Paraskeva K, Pohl J, Ponchon T, Swahn F, Ter Steege RWF, Tringali A, Vezakis A, Williams EJ, van Hooft JE. Endoscopic management of common bile duct stones: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline. Endoscopy. 2019;51(5):472-91.
5. Kedia P, Tarnasky PR. Endoscopic Management of Complex Biliary Stone Disease. Gastrointest Endosc Clin N Am. 2019;29(2):257-75.
6. Steiner R. Laser lithotripsy: Clinical use and technical aspects, Springer-Verlag, Berlín. 1988.
7. Endoscopic management of common bile duct stones: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline.

Drenaje nasovesicular: alternativa endoscópica para la colecistitis aguda grave

Daniela Caamaño¹  · Carolina Dutto²  · José Adi² 

¹ Hospital J. J. Pose. Zapala, Provincia de Neuquén.

² Hospital Lagomaggiore. Ciudad de Mendoza, Provincia de Mendoza, Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2022;52(2):281-287

Recibido: 17/01/2022 / Aceptado: 10/05/2022 / Publicado online: 27/06/2022 / <https://doi.org/10.52787/agl.v52i2.159>

Resumen

La colecistitis aguda es causada mayormente por la obstrucción del conducto cístico o del cuello de la vesícula por cálculos biliares. El manejo habitual es la colecistectomía de emergencia o urgencia, dependiendo de la severidad de la enfermedad. En los pacientes de alto riesgo quirúrgico, se opta por el drenaje de la vesícula biliar, cuyo abordaje es tradicionalmente percutáneo o bien con métodos endoscópicos a través la colocación de tubos nasobiliares, stents transpapilares o stents transmurales por ecoendoscopia. El abordaje endoscópico cuenta con la ventaja de proteger la integridad de la barrera cutánea, es menos doloroso y tiene un menor impacto en la calidad de vida del paciente. Se presentan dos casos clínicos de drenaje endoscópico: el de una paciente con colecistitis aguda y shock séptico en contexto de quemaduras graves y el de un paciente añoso con similar deterioro clínico, a quienes se les realizó drenaje endoscópico con colocación de sonda nasovesicular, con buena respuesta clínica y resolución quirúrgica posterior.

Palabras claves. Colecistitis aguda grave, drenaje nasovesicular, pacientes de alto riesgo.

Nasogallbladder Drainage: Endoscopic Alternative for Severe Acute Cholecystitis

Summary

Acute cholecystitis is mainly caused by the obstruction of the cystic duct or the gallbladder neck by stones. The usual management is emergency or urgent cholecystectomy, depending on the severity of the disease. In patients at high surgical risk, gallbladder drainage is chosen, which is traditionally approached or with endoscopic methods through the placement of nasobiliary tubes, transpapillary stents or transmural stents by endoscopic ultrasound. The endoscopic approach has the advantage of maintaining the integrity of the skin barrier, is less painful and has less impact on the patient's quality of life. Two clinical cases of endoscopic drainage are presented: that of a young woman with acute cholecystitis and septic shock in the context of severe burns, and that of an elderly man with similar clinical deterioration, both of whom underwent endoscopic drainage with placement of a nasogallbladder tube, with good clinical response and subsequent surgical resolution.

Keywords. Severe acute cholecystitis, nasogallbladder drainage, high-risk patients.

Abreviaturas

CA: Colecistitis aguda.

DP: Drenaje percutáneo.

DE: Drenaje endoscópico.

Correspondencia: Daniela Caamaño
Correo electrónico: daniela.s.caamano@hotmail.com

CPRE: *Colangiografía retrógrada endoscópica.*

EUS-DE: *Drenaje transmural, guiado por ecoendoscopia.*

Introducción

La colecistitis aguda (CA) es una enfermedad de gran incidencia, cuya principal etiología es la obstrucción del conducto cístico debido a la presencia de cálculos biliares. La resolución habitual es la colecistectomía laparoscópica. En los pacientes de alto riesgo quirúrgico, ya sea por comorbilidades o condiciones clínicas, las guías de Tokio 2018 sobre el manejo de colecistitis aguda recomiendan el drenaje paliativo de la vesícula biliar.¹ El abordaje es tradicionalmente percutáneo (DP), y puede realizarse una colecistectomía en forma diferida una vez que mejora el estado clínico del paciente. Si bien el abordaje percutáneo es seguro y efectivo, tiene algunas limitaciones técnicas y, además, el tubo de drenaje externo genera un impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes, y debe esperarse un tiempo para poder retirarlo sin complicaciones.²

Desde 1984 en adelante, se han descrito métodos endoscópicos de drenaje de la vesícula biliar (DE), a través de la colocación de sondas nasobiliares, stents transpapilares o transmurales por ecoendoscopia. La vía endoscópica cuenta con la ventaja de ofrecer un drenaje interno, sin punciones, lo que resulta especialmente útil en pacientes con trastornos de la coagulación, ascitis u otras alteraciones anatómicas que dificulten el acceso percutáneo. La evidencia acerca de la factibilidad de la implementación de estas técnicas va en aumento. El éxito técnico y clínico, así como la seguridad del DE, se han evaluado en numerosos trabajos científicos. En un metaanálisis en el que se evaluaron los distintos métodos de DE, la tasa combinada ponderada para el éxito técnico fue del 83% (IC del 95%, 78%-87%), el éxito clínico fue del 93% (IC del 95%, 89%-96%), la tasa de eventos adversos fue del 10% (IC del 95%, 7%-13%) y la recurrencia de la colecistitis se registró en el 3% de los casos (IC del 95%, 1%-5%).¹⁴

Presentamos dos casos clínicos de colocación endoscópica de drenaje nasobiliar en pacientes con shock séptico a punto de partida de una colecistitis litiásica, que tuvieron una evolución favorable y resolución del cuadro de sepsis. En una paciente, el uso del abordaje endoscópico sumó a las ventajas previamente mencionadas la conservación de los sitios con compromiso cutáneo debido a quemaduras graves.

Caso clínico

Caso 1: Mujer de 19 años, cursando puerperio inmediato, que, a raíz de un accidente doméstico, sufrió quemaduras AB y B en cara, tórax y miembros, que

comprometían el 20% de la superficie corporal total. Se realizaron curaciones locales, antibioticoterapia sistémica y toilette de lesiones cutáneas, con buena evolución. A las dos semanas presentó fiebre, taquicardia, taquipnea, insuficiencia respiratoria aguda e inestabilidad hemodinámica, por lo que requirió cuidados intensivos, asistencia respiratoria mecánica invasiva y vasopresores. Presentaba mala evolución, con disfunción orgánica múltiple y aparición clínica de ictericia. En la analítica se observó: hematocrito 29,6%; leucocitos 15750/mm³, NS 76%, NC 3%, L 20%, M 1%; plaquetas 99000/mm³, VSG 46 mm/1^o hora, bilirrubina total 6,53 mg/dL; bilirrubina directa 5,54 mg/dL; TGO 34 UI/L, TGP 30 UI/L, FAL 564 UI/L, GGT 62 UI/L, amilasa 38 UI/L. En la ecografía abdominal se informó vesícula biliar con paredes en el límite de la normalidad y con litiasis múltiple en su interior. La vía biliar extrahepática se encontraba levemente dilatada, sin observarse imagen compatible con cálculo en esta. Debido a la condición clínica de la paciente y la sospecha de colecistitis aguda litiásica, se decidió realizar Colangiografía retrógrada endoscópica (CPRE).

El procedimiento se llevó a cabo con endoscopia de visión lateral; se observó papila de aspecto normal, no se observó salida de cálculos luego del paso de la canastilla. Al contrastar el cístico se observó la presencia de un lito en su interior (Figura 1) con vesícula biliar completamente ocupada por cálculos (Figura 2). Se dejó un drenaje nasovesicular (Figura 3), se aspiró bilis para cultivo y se realizaron lavados reglados (Figura 4).

Figura 1. CPRE, canulación transpapilar del conducto cístico con litiasis cística.

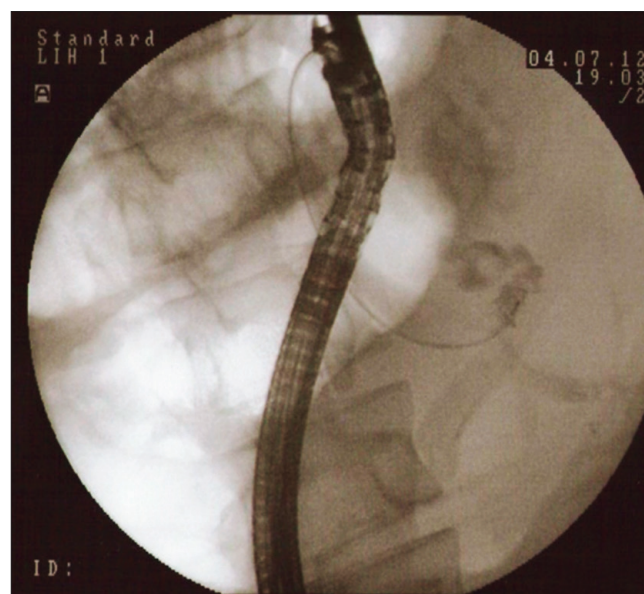


Figura 2. CPRE, se tiñe vesícula biliar, evidenciando presencia de litiasis múltiple.

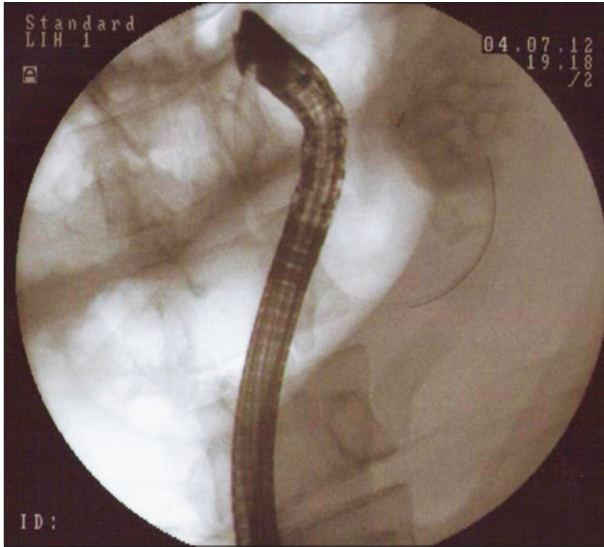


Figura 3. CPRE, catéter para drenaje colocado en vesícula biliar.

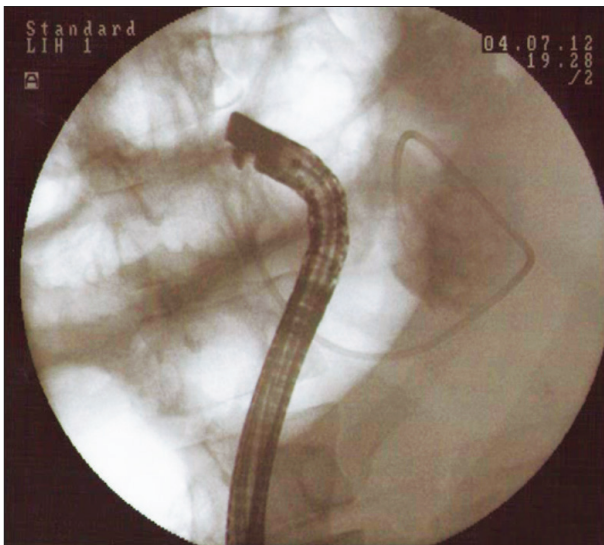


Figura 4. Lavado de catéter de drenaje nasovesicular.



Posterior al procedimiento, la paciente presentó una rápida mejoría clínica y de los resultados de laboratorio, encontrándose afebril. En cultivo se aisló *Stenotrophomonas maltophilia*. Fue trasladada a sala común en las 72 horas siguientes y, posteriormente, se realizó la colecistectomía.

Caso 2: Hombre de 65 años con antecedentes de lupus eritematoso sistémico e hipertensión arterial que acudió por dolor abdominal en hipocondrio derecho, fiebre de 38,5° y deterioro del estado general. En la analítica se observó: leucocitosis, TGO 249 UI/L, TGP 196 UI/L, FAL 183 U/L, bilirrubina total 4,0 mg/dL, bilirrubina directa 3,3 mg/dL, ácido láctico 9,3 mmol/l. La ecografía abdominal evidenció hígado aumentado de tamaño y vía biliar intrahepática sin dilatación; colédoco de 8,3 mm de diámetro, con litiasis de 7 mm de diámetro a nivel de su tercio medio; vesícula distendida y de paredes engrosadas y, en su interior, imagen ecogénica de 8 mm de diámetro mayor. El paciente evolucionó con deterioro progresivo con shock séptico y requerimiento de ARM.

Se realizó procedimiento con endoscopio de visión lateral, en el que se observó la papila de aspecto normal. Se canuló selectivamente la vía biliar con un papilótomo y una guía. En la colangiografía, se evidenció la vía biliar levemente dilatada con lito a nivel del colédoco medio. Se realizó papilotomía observándose salida de bilis clara. Se extrajo un lito con balón. Se canularon el conducto cístico y la vesícula (Figura 5). Se dejó el drenaje nasovesicular (Figura 6), se aspiró bilis para cultivo y se indicaron lavados reglados (Figura 7).

Figura 5. CPRE, canulación transpapilar de la vesícula biliar a través del conducto cístico.

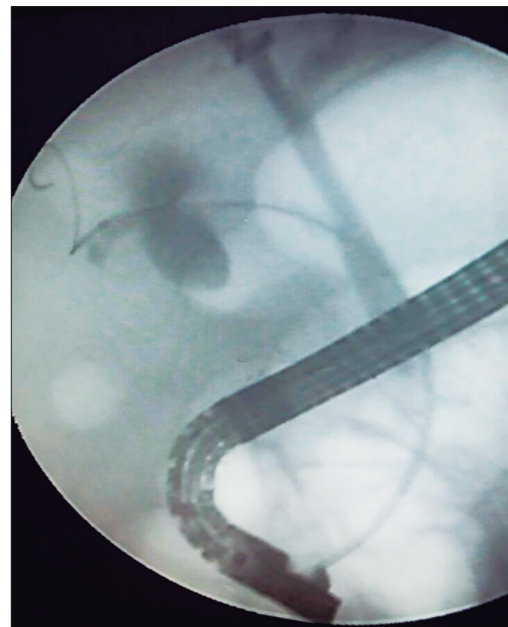


Figura 6. CPRE, catéter para drenaje colocado en vesícula biliar.

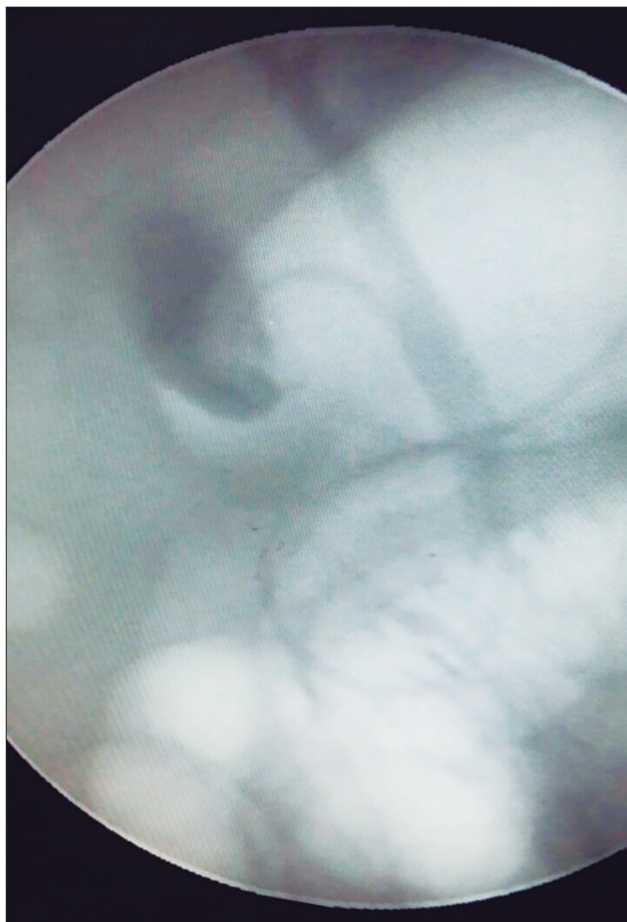
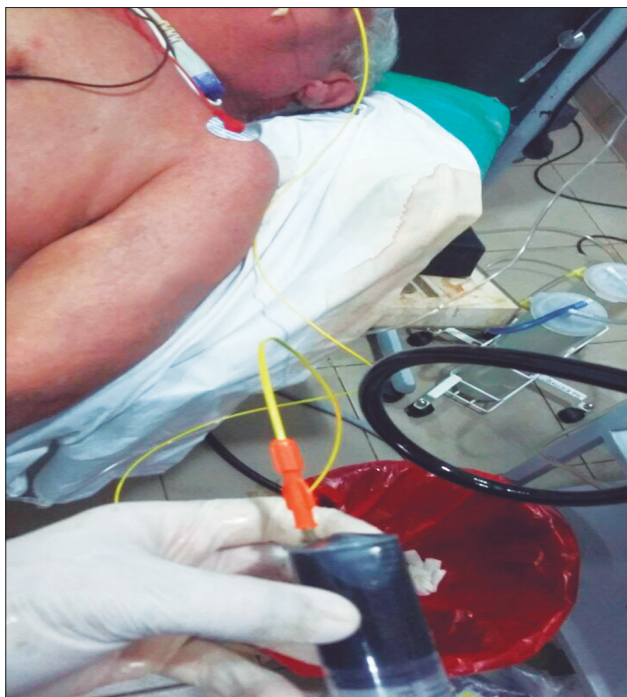


Figura 7. Lavado de catéter de drenaje nasovesicular.



El paciente presentó una sustancial mejoría clínica, pasando a sala general a las 48 horas. Se aisló *Escherichia coli* en los cultivos. Se realizó colecistectomía laparoscópica al quinto día post-CPRE, y se le otorgó el alta hospitalaria al séptimo día de internación.

Discusión

El tratamiento de primera línea para la colecistitis aguda es la colecistectomía laparoscópica; sin embargo, en pacientes críticamente enfermos, la morbilidad y mortalidad postoperatoria aumentan, con tasas del 40% y del 5% respectivamente.^{1, 15-16} En estos casos, el DP o simplemente la punción-aspiración de la vesícula biliar son los tratamientos estándar, que sirven como puente hasta la resolución quirúrgica definitiva. No obstante, en ciertas circunstancias, como en pacientes con coagulopatías, uso de anticoagulantes y antiplaquetarios, síndrome de Chilaiditi, ascitis, anormalidades anatómicas o falta de disponibilidad, el riesgo de complicaciones del DP, tales como hemorragia o peritonitis biliar, aumenta. En un estudio de gran población, se demostró que el antecedente del uso de agentes antiplaquetarios puede aumentar el sangrado severo después del DP (780/34.606, 2,3% de los pacientes), siendo el DE sin esfinterotomía una buena alternativa.¹²

Desde la introducción, en 1984, de la canulación transpapilar de la vesícula,³ se han desarrollado alambres guías y catéteres que han facilitado la canulación selectiva del conducto cístico y la vesícula biliar. Cada vez se reportan más casos en la bibliografía, encontrándose actualmente más de treinta estudios que informan su experiencia, con alrededor de 1500 pacientes sometidos a DE.⁴⁻¹³

Una revisión reciente de ASGE demostró resultados aceptables de las técnicas de DE de VB en comparación con DP. Las técnicas endoscópicas pueden ser tanto transpapilar, con colocación de catéter nasovesicular o stent vesicular por CPRE, como transmural con EUS. Los datos publicados sugieren que las técnicas de DE de la VB pueden estar asociadas con tasas más bajas de eventos adversos y una mejor calidad de vida. Sin embargo, hay consideraciones clínicas importantes para elegir entre estas opciones de tratamiento, que requieren un enfoque colaborativo multidisciplinario para el manejo terapéutico en estos pacientes.¹⁵

Una de las mayores dificultades en el DE transpapilar es la canulación selectiva del conducto cístico. La presencia de litiasis cística, la dilatación del colédoco y la dirección del conducto cístico fueron reportadas como facto-

res de riesgo que propician fallas técnicas.¹² En el trabajo de Maruta y col., se estudió la tasa de éxito técnico de la canulación del cístico según su dirección, siendo más factible cuando su inserción en el conducto colédoco es de disposición distal y a la derecha.¹²

Pese a estos desafíos técnicos, en una serie de casos de China, se reportó el tiempo de entrada del alambre guía a la vesícula biliar. Este varió de 3 a 28 minutos (con un promedio de 12,7 minutos), con una tasa de éxito técnico del 100%.¹⁰

Si el conducto cístico no puede ser encontrado, puede ser útil el uso de la colangiografía.

En relación con la colocación de drenajes nasovesiculares, generalmente se utilizan de 5F y 7F; si bien el uso de drenajes de mayor calibre podría resultar en un mejor drenaje vesicular, es posible que estos sean más difíciles de insertar y, además, si el paciente tiene coagulopatía y no se realiza papilotomía, podría conllevar un mayor riesgo de pancreatitis.

En nuestro caso, utilizamos un drenaje nasovesicular de 7F, con éxito.

Otra alternativa en el drenaje transpapilar es la utilización de prótesis plásticas, aunque estas impiden el lavado de la vesícula. La colocación de un stent colecistoduodenal se tolera mejor y no conlleva los riesgos adicionales de desalojo e infecciones de los senos nasales a largo plazo como en el caso de los drenajes nasovesiculares.⁵ Accesoriamente, Mutignani y col. encontraron una tasa de recurrencia de CA del 10% en pacientes sometidos a DE con drenajes nasobiliares, con un seguimiento medio de diecisiete meses.⁸

Por esto, en pacientes cuyo estado general los excluye completamente de una resolución quirúrgica posterior, es pertinente considerar la colocación de stents transpapilares y/o trasmurales por sobre el drenaje nasovesicular.

El EUS-DE, por su parte, aparece como una terapia emergente, con publicaciones recientes que evidencian excelentes tasas de éxito clínico y técnico.¹⁶⁻¹⁷ Se trata de una técnica novedosa que permite la formación de un trayecto fistuloso entre la vesícula biliar y la luz gastrointestinal (principalmente el duodeno, estómago y yeyuno), permitiendo el drenaje interno. Su complicación más relevante ha sido el sangrado y la perforación,¹⁹ así como la migración de prótesis y posterior bilirragia, pero esto se ha ido superando con la aparición de stents autoexpandibles antimigratorios.¹⁶ Kalva y col.,¹⁸ en un metaanálisis que incluyó 13 estudios con 233 pacientes sometidos a EUS-DE, encontraron un éxito técnico combinado del 93,86 % (IC del 95% = 90,56-96,49) y un éxito clínico del 92,48 % (IC 95% = 88,9-95,42), con una tasa de

eventos adversos del 18,31% (IC 95% = 13,49-23,68). Mohan y col.,⁶ en un metaanálisis que incluyó 72 estudios, compararon los tres métodos de drenaje vesicular en pacientes con colecistitis aguda de alto riesgo y concluyeron que el EUS-DE sería el método de elección para el manejo de estos pacientes con la mayor tasa de éxito técnico y clínico: 95,3% (95% CI 92,8-96,9) y 96,7% (95% CI 94,0-98,2) respectivamente, comparado con DE transpapilar, con 83% (95% CI 80,1-85,5, I² = 29) y 88,1% (95% CI 83,6-91,4) respectivamente, y con el DE PC 98,7 % (95% CI 98,0-99,1) y 89,3% (95% CI 86,6-91,5) respectivamente.

En cuanto a las complicaciones de cada procedimiento, un metaanálisis reciente mostró que, si bien el riesgo de pancreatitis post-CPRE en pacientes sometidos a DE (5,1%) es superior a la de los pacientes sometidos a EUS-DE (1,4%) y DP (1,1%), las incidencias de hemorragia y de fuga biliar son significativamente menores en pacientes sometidos a DE (1,9% y 1,4%, respectivamente) que en aquellos sometidos a EUS-DE (4,3% y 2,9%, respectivamente) y DP (2,0% y 2,7%, respectivamente).⁶

Otro punto a considerar es la resolución quirúrgica posterior. Es sencillo pensar que los métodos percutáneos cuentan con la aparente desventaja de alterar los planos anatómicos por la consecuente formación de la fístula colecistocutánea. Pese a esto, se ha demostrado que las colecistectomías post-DP son seguras. Kaura y col. evaluaron los resultados de la colecistectomía de intervalo en 52 pacientes con DE y 140 pacientes con DP y encontraron una tendencia hacia menores complicaciones postoperatorias con DE (30,7% vs. 43,5%; $p = 0,07$). No se hallaron diferencias significativas ni en la tasa de conversión a colecistectomía abierta OR 1,5 (IC del 95%: 0,68-3,65; $p = 0,28$) ni en la gravedad de las complicaciones (grado de Clavien-Dindo > 2) OR 0,60, (IC del 95%: 0,19-1,87; $p = 0,38$).⁸ Saumoy y col. tampoco encontraron diferencias en la tasa de conversión a colecistectomía abierta y eventos adversos postoperatorios entre 13 pacientes sometidos a DE, en comparación con 21 pacientes sometidos a DP.⁹

El DE es seguro y efectivo. Su importancia cobra especial valor en aquellos pacientes que no pueden someterse a DP y no está asociada a la aparición de complicaciones graves, tanto como de hematoma y peritonitis biliar como de neumotórax e, incluso, de diseminación de células tumorales en casos de colecistitis secundaria a cáncer vesicular. Otra condición desfavorable es el tiempo que se requiere para poder retirar el drenaje externo, que ronda entre las tres y seis semanas, ya que se espera

la formación de una fístula segura para evitar complicaciones intraperitoneales.

El DE constituye una alternativa útil dentro del arsenal terapéutico para drenar la vesícula en pacientes con colecistitis aguda grave, como puente en el caso de colocación de tubos nasovesiculares y como terapia definitiva con la colocación de stents.

Conclusión

En los casos presentados, se logró, con éxito y sin complicaciones relacionadas con el método, el drenaje endoscópico de la vesícula. Creemos que, si bien son necesarios estudios aleatorizados para definir el rol del DE y DP, el primero es una alternativa segura en pacientes con colecistitis aguda con indicación de drenaje de la vesícula biliar, en quienes el drenaje percutáneo esté contraindicado o sea técnicamente dificultoso, y, además, plantea interesantes ventajas al no generar alteraciones morfológicas, en vistas de una resolución quirúrgica posterior. En uno de los casos expuestos, se contó con el beneficio adicional de no atravesar la dañada barrera cutánea de la paciente, sin predisponerla a infecciones, dado el antecedente de quemaduras graves. En el otro caso, la ventaja del DE consistió en tratar la vía biliar por la sospecha asociada de colangitis. En ambos casos, se optó por la opción transpapilar con drenaje nasobiliar por tratarse de casos agudos que necesitaban contemporización. Si bien el EUS-DE parece imponerse como el tratamiento estándar en un futuro cercano, con ventajas especialmente visibles en casos en los que se intenta evitar una cirugía posterior, es todavía una limitación real la no disponibilidad de este método en todos los centros, como es nuestro caso, y la grave condición de los pacientes que impedía que fueran trasladados. Por estos motivos, consideramos al DE transpapilar con colocación de catéter nasobiliar una alternativa accesible, viable y efectiva en este tipo de pacientes.

Consentimiento para la publicación. Para la confección de este manuscrito, se utilizaron datos anonimizados que no han distorsionado su significado científico.

Propiedad intelectual. Los autores declaran que los datos y las figuras presentes en el manuscrito son originales y fueron realizados en sus instituciones pertenecientes.

Financiamiento. Los autores declaran que no hubo fuentes de financiación externas.

Conflicto de interés. Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación con este artículo.

Aviso de derechos de autor



© 2022 Acta Gastroenterológica Latinoamericana. Este es un artículo de acceso abierto publicado bajo los términos de la Licencia Creative Commons Attribution (CC BY-NC-SA 4.0), la cual permite el uso, la distribución y la reproducción de forma no comercial, siempre que se cite al autor y la fuente original.

Cite este artículo como: Caamaño D, Dutto C, Adi J. Drenaje nasovesicular: alternativa endoscópica para la colecistitis aguda grave. *Acta Gastroenterol Latinoam.* 2022;52(2):281-287. <https://doi.org/10.52787/agl.v52i2.159>

Referencias

1. Tokyo guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholecystitis. *Jhbps.* 2018;25(1):41-54.
2. Bundy J, et al. Percutaneous cholecystostomy: long-term outcomes in 324 patients. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2018;41(6):928-34.
3. Kozarek RA. Selective cannulation of the cystic duct at time of ERCP. *J Clin Gastroenterol.* 1984;6:37-40.
4. Sobani Z, Ling C, Rustagi T. Endoscopic Transpapillary Gallbladder Drainage for Acute Cholecystitis. *Digestive Diseases and Sciences.* 2021;66:1425-35.
5. Khan MA, Atiq O, Kubiliun N, et al. Efficacy and safety of endoscopic gallbladder drainage in acute cholecystitis: is it better than percutaneous gallbladder drainage? *Gastrointest Endosc.* 2017;85(1):76-87.
6. Mohan BP, Khan SR, Trakroo S, et al. Endoscopic ultrasound-guided gallbladder drainage, transpapillary drainage, or percutaneous drainage in high risk acute cholecystitis patients: a systematic review and comparative meta-analysis. *Endoscopy.* 2020;52(2):96-106.
7. Mutignani M, Iacopini F, Perri V, et al. Endoscopic gallbladder drainage for acute cholecystitis: technical and clinical results. *Endoscopy.* 2009;41:539-46.
8. Kaura K, Bazerbachi F, Sawas T, et al. Surgical outcomes of ERCP-guided transpapillary gallbladder drainage versus percutaneous cholecystostomy as bridging therapies for acute cholecystitis followed by interval cholecystectomy. *HPB (Oxford)* 2019. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2019.10.1530>
9. Saumoy M, Tyberg A, Brown E, et al. Successful cholecystectomy after endoscopic ultrasound gallbladder drainage compared with percutaneous cholecystostomy, can it be done? *J Clin Gastroenterol.* 2019;53:231-5.
10. Xiaoping S, Yiting L, Ging H, Xuyang Z, Xingjie L, Zhiping W. Endoscopic transpapillary gallbladder drainage for management of acute cholecystitis with coagulopathy. *Journal of International Medical Research.* 2021;49(3):1-6.

11. Hamada T, Yasunaga H, Nakai Y, *et al*. Severe bleeding after percutaneous transhepatic drainage of the biliary system: effect of antithrombotic agents-analysis of 34 606 cases from a Japanese nationwide administrative database. *Radiology*. 2015;274:605-13.
12. Maruta A, Iwata K, Iwashita T, Mizoguchi K, Kimura M, Takeyama H, Joh T. Factors affecting technical success of endoscopic transpapillary gallbladder drainage for acute cholecystitis. *J. Hepato-Biliary-Pancreat. Sci*. 2020;27:429-36.
13. Thomas R, McCarty KE, Hathorn, ANB, Kunal J, Marvin R, Christopher C Thompson. Endoscopic gallbladder drainage for symptomatic gallbladder disease: a cumulative systematic review meta-analysis. *Surgical Endoscopy*. 2021;35:4964-85.
14. Khan MA, Atiq O, Kubiliun N, Ali B, Kamal F, Nollan R, *et al*. Efficacy and safety of endoscopic gallbladder drainage in acute cholecystitis: is it better than percutaneous gallbladder drainage? *Gastrointest Endosc*. 2017;85:76-87.
15. Saumoy M, Yang J, Bhatt A, Bucobo J, Chandrasekhara V, Copland A, Krishnan K, Law R, Pannala R, Parsi M, Rahimi M, Tri-kudanathan G, Trindade A, Lichtenstein D. ASGE. Endoscopic therapies for gallbladder drainage. *GIE*. 2021;94:671-84.
16. Sobani ZA, Ling, C, Rustagi T. Endoscopic Ultrasound-Guided Gallbladder Drainage. *Dig Dis Sci*. 2021;66:2154-61. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10620-020-06520-y>
17. Lisotti A, Linguerri R, Bacchilega I, *et al*. EUS-guided gallbladder drainage in high-risk surgical patients with acute cholecystitis-procedure outcomes and evaluation of mortality predictors. *Surg Endosc*. 2022;36:569-78. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00464-021-08318-z>
18. Kalva NR, Vanar V, Forcione D, Bechtold ML, Puli SR. Efficacy and Safety of Lumen Apposing Self-Expandable Metal Stents for EUS Guided Cholecystostomy: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2018 Apr 12;2018:7070961. doi: 10.1155/2018/7070961 PMID: 29850458; PMCID: PMC5925026.

Solución del caso: Causa infrecuente de abdomen agudo biliar

Viene de la página 174

La colecistitis hemorrágica es una causa poco frecuente de dolor abdominal, que puede llegar a simular una colecistitis aguda no hemorrágica y en ocasiones causar la muerte del paciente.

La incidencia de la colecistitis aguda grave es del 6%; de este porcentaje solamente del 8 al 12% desarrollan una colecistitis hemorrágica.¹

La distensión de la vesícula biliar y los cambios inflamatorios subsiguientes pueden llevar a la ulceración de la mucosa y a la necrosis. Se generan complicaciones como rotura de la vesícula biliar con hemorragia, hemobilia y hemoperitoneo. El lugar más frecuente de rotura es el fondo vesicular, debido a la escasa irrigación vascular.² Esta complicación puede ser secundaria a cálculos biliares, tumores, patologías hematológicas como anticoagulación, falla renal, cirrosis hepática o trauma. La clínica es muy similar a la colecistitis litiasica: se presenta con dolor abdominal, alteración de las enzimas hepáticas, leucocitosis y signo de Murphy positivo. Además, se puede asociar a hematemesis o hemorragia digestiva baja si los coágulos progresan hacia el intestino³, y también a shock hipovolémico; por estos motivos la TCMD es de ayuda para el diagnóstico temprano, en un 69.2% de los casos.¹ En nuestro caso el paciente no estaba anticoagulado, por lo que se desconoce la etiología del sangrado.

En la TCMD se puede observar engrosamiento de la pared y líquido perivesicular asociado a contenido hiperdenso dentro de la vesícula, así como hemoperitoneo perihepático secundario a la perforación. El contraste endovenoso en fase arterial cumple un rol importante en el diagnóstico, ya que se podrá ver la extravasación de contraste al lumen de la vesícula, característico del sangrado activo.

La ecografía es la prueba de elección para evaluar la colelitiasis, con un 100% de sensibilidad y 18% de especificidad, sin embargo, estos valores son menores para el

diagnóstico de colecistitis aguda, y según el estado clínico del paciente es difícil caracterizar las complicaciones.

La resonancia magnética (RM), no se sugiere como estudio de imagen inicial debido al costo, la falta de disponibilidad, el mayor tiempo de adquisición y menor número de profesionales familiarizados con el método. Si bien la RM tiene una sensibilidad y especificidad similar a la ecografía, por lo dicho anteriormente sólo se considera una alternativa útil en aquellos pacientes con exploración difícil por US. Ofrece una mejor visualización de las anomalías del árbol biliar y caracterización de las complicaciones, como la hemorragia en este caso.

El tratamiento de elección es la intervención quirúrgica urgente, por laparoscopia o laparotomía. En caso de haber contraindicaciones para la cirugía se puede realizar la embolización transcáteter con colecistectomía programada, en ambos casos en combinación con el tratamiento antibiótico.

En nuestro caso el paciente no estaba anticoagulado ni tenía ningún factor de riesgo, por lo que se realizó colecistectomía por laparoscopia y antibioticoterapia, sin complicaciones posteriores.

Consentimiento para la publicación. Para la confección de este manuscrito, se utilizaron datos anonimizados que no han distorsionado su significado científico.

Propiedad intelectual. Los autores declaran que los datos y las figuras presentes en el manuscrito son originales y se realizaron en sus instituciones pertenecientes.

Financiamiento. Los autores declaran que no hubo fuentes de financiación externas.

Conflicto de interés. Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación con este artículo.

Aviso de derechos de autor

© 2022 *Acta Gastroenterológica Latinoamericana*. Este es un artículo de acceso abierto publicado bajo los términos de la *Licencia Creative Commons Attribution (CC BY-NC-SA 4.0)*, la cual permite el uso, la distribución y la reproducción de forma no comercial, siempre que se cite al autor y la fuente original.

Cite este artículo como: Arias A J, Rodríguez L D, Salamida A y col.. *Causa infrecuente de abdomen agudo biliar. Acta Gastroenterol Latinoam.* 2022;52(2):288-289. <https://doi.org/10.52787/agl.v52i2.161>

Referencias

- Bolívar-Rodríguez, Martín Adrián, Cázarez-Aguilar, Marcel Antonio, Fierro-López, Rodolfo, & Morales-Ramírez, Cristian. (2019). Colecistitis hemorrágica: reporte de caso y revisión de la literatura. *Revista de cirugía*, 71(1), 70-74. <https://dx.doi.org/10.4067/S2452-45492019000100070>
- Pablo Calvo Espino, María Dolores Chaparro Cabezas, Elena Jiménez Cubedo, José Luis Lucena de la Poza, Víctor Sánchez Turrión. (2016) Colecistitis hemorrágica perforada. *El-sevier* Vol. 94. Núm. 2. páginas e35-e36. DOI: [10.1016/j.ci-resp.2015.03.016](https://doi.org/10.1016/j.ci-resp.2015.03.016)
- Yam MKH, Sim SW, Tam KY, Li YL. A 51-year-old female presenting with shock due to hemorrhagic cholecystitis. *Radiol Case Rep.* 2020 Oct 6;15(12):2547-2549. doi: [10.1016/j.radcr.2020.09.045](https://doi.org/10.1016/j.radcr.2020.09.045). PMID: 33082895; PMCID: PMC7553886.
- Kwon JN. Hemorrhagic cholecystitis: report of a case. *Korean J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2012 Aug;16(3):120-2. doi: [10.14701/kjhbps.2012.16.3.120](https://doi.org/10.14701/kjhbps.2012.16.3.120). Epub 2012 Aug 31. PMID: 26388920; PMCID: PMC4575003.
- Parekh J, Corvera CU. Colecistitis hemorrágica. *Arch Surg.* 2010; 145 (2): 202-204. doi: [10.1001 / archsurg.2009.265](https://doi.org/10.1001/archsurg.2009.265)

ACTA
GASTROENTEROLÓGICA LATINOAMERICANA

Vol 52 N°2 año 2022