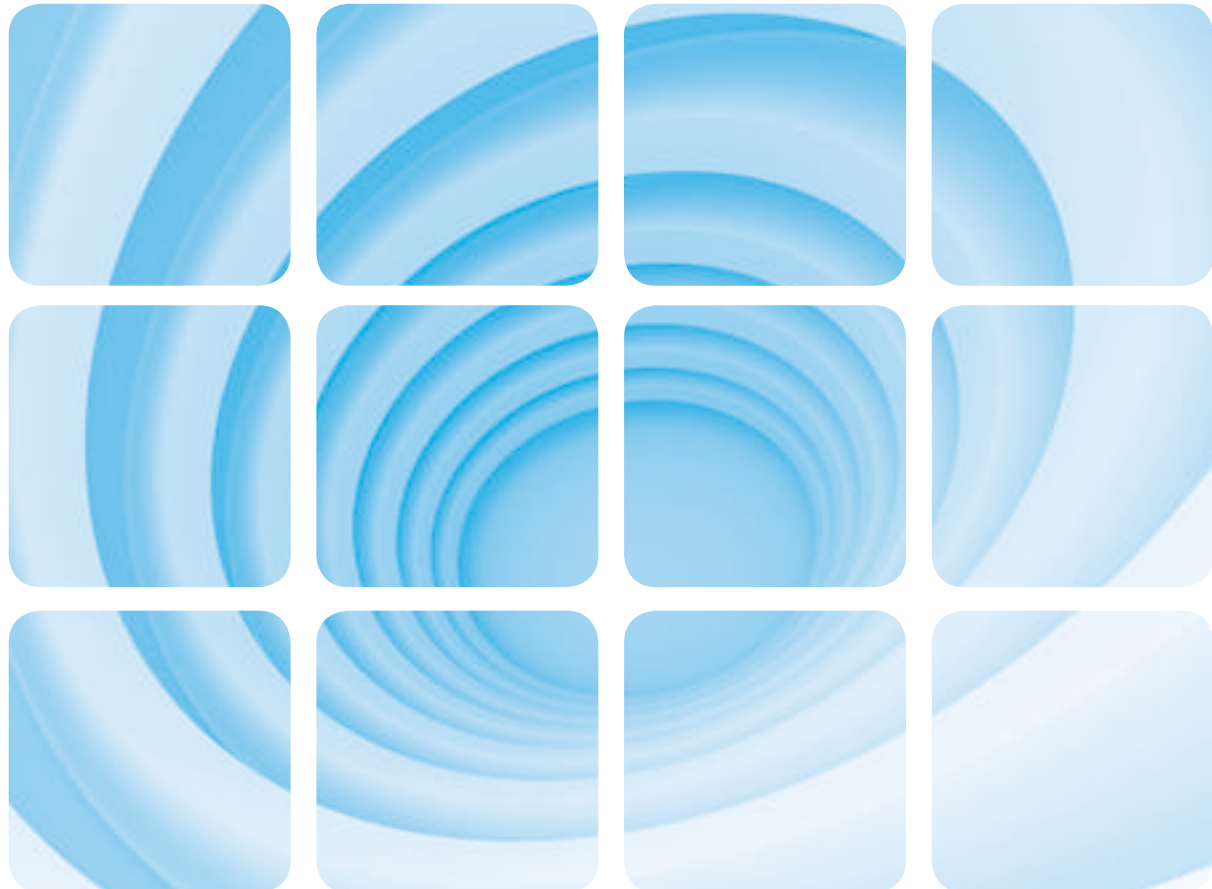


Solicitada acreditación  
a la Comisión de  
Formación Continuada  
de las Profesiones  
Sanitarias de la Comunidad  
de Madrid-Sistema  
Nacional de Salud

# Documento de actualización de la Guía de Práctica Clínica sobre la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico en el adulto





**Documento de actualización  
de la Guía de Práctica Clínica  
sobre la Enfermedad por Reflujo  
Gastroesofágico en el adulto**



Actualización sobre la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico en el adulto  
es una actividad de

**FORMACIÓN CONTINUADA Y ACREDITADA**

Para poder evaluarse y optar al diploma acreditativo deberá dirigirse a:

**[www.manejo-erge.com](http://www.manejo-erge.com)**

© Asociación Española de Gastroenterología.

© **IMC** INTERNATIONAL  
MARKETING &  
COMMUNICATION, S.A.  
Alberto Alcocer 13, 1.º D  
28036 Madrid  
Tel.: 91 353 33 70 • Fax: 91 353 33 73  
[www.imc-sa.es](http://www.imc-sa.es) • [imc@imc-sa.es](mailto:imc@imc-sa.es)

ISBN:  
Depósito Legal:

Ni el propietario del copyright, ni los patrocinadores, ni las entidades que avalan esta obra pueden ser considerados legalmente responsables de la aparición de información inexacta, errónea o difamatoria, siendo los autores los responsables de la misma.

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin permiso escrito del titular del copyright.

---

Los casos clínicos incluidos en esta publicación son casos simulados y no hacen referencia a ningún paciente real.

Todas las imágenes, logotipos, iconos y gráficos utilizados en esta obra fueron proporcionados por los autores y, por lo tanto, se poseen los derechos para su empleo en dicha obra.



# DOCUMENTO DE ACTUALIZACIÓN DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA SOBRE LA ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO EN EL ADULTO

## COORDINADOR

### **Dr. Javier Alcedo**

Sección de Motilidad y Trastornos Funcionales Digestivos. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.

## AUTORES

### **Dr. Javier Alcedo**

Sección de Motilidad y Trastornos Funcionales Digestivos. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.

### **Dra. Constanza Ciriza**

Unidad de Motilidad Digestiva. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

### **Dr. Agustín Balboa**

Servicio de Aparato Digestivo. Centro Médico Teknon. Barcelona.

### **Dr. Jordi Serra**

CIBERehd. Unidad de Motilidad y Trastornos Funcionales Digestivos. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona (Barcelona).

### **Dra. Marianette Murzi-Pulgar**

Servicio de Patología Digestiva. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

### **Dr. Carlos Guarner-Argente**

Unidad de Endoscopia. Servicio de Patología Digestiva. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

### **Dra. Pilar Mas**

Unidad de Motilidad Digestiva. Hospital Clínico de Valencia. Universitat de València.

### **Dr. Miguel Mínguez**

Unidad de Motilidad Digestiva. Hospital Clínico de Valencia. Universitat de València.

### **Dr. Enrique Rey**

Profesor Titular de Medicina. Jefe de Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

### **Dr. Fermín Estremera**

Servicio de Aparato Digestivo. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona.

### **Dr. Fermín Mearin**





Director del Servicio de Aparato Digestivo. Centro Médico Teknon. Barcelona.

### **Dr. Miguel Montoro**

Unidad de Gastroenterología y Hepatología. Hospital General San Jorge. Huesca.

# ÍNDICE

## Documento de actualización de la Guía de Práctica Clínica sobre la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico en el adulto

|   |   |    |
|---|---|----|
|   | <b>PRÓLOGO</b>  | 8  |
|   | <b>INTRODUCCIÓN</b>   | 9  |
|   | <b>1 CONCEPTO DE ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO Y CLASIFICACIÓN</b> | 11 |
|   | <b>Concepto</b>   |    |
|   | <b>Clasificación</b>  |    |
|   | <b>Puntos clave</b>   |    |
|  | <b>2 EPIDEMIOLOGÍA</b>  | 15 |
|   | <b>Magnitud del problema</b>  |    |
|   | Prevalencia e incidencia  |    |
|   | Impacto sobre la calidad de vida y la actividad sociolaboral                |    |
|   | <b>Factores de riesgo y/o protección</b>                                    |    |
|   | Factores personales y demográficos  |    |
|   | Obesidad  |    |
|   | Factores dietéticos   |    |
|   | Ejercicio físico  |    |
|   | Tabaco y alcohol  |    |
|   | Medicamentos  |    |
|   | Hernia de hiato   |    |
|   | Posición de decúbito y elevación del cabecero de la cama                    |    |
|   | Infección por <i>Helicobacter pylori</i>                                    |    |
|   | Factores genéticos  |    |
|   | <b>Puntos clave</b>   |    |

## 3

**FISIOPATOLOGÍA****Fisiopatología de la enfermedad por reflujo gastroesofágico típica y del síndrome del dolor torácico por reflujo**

- Incompetencia de los mecanismos antirreflujo
- Alteración del aclaramiento esofágico
- Composición y volumen del contenido gástrico
- Alteración de la resistencia mucosa esofágica
- Aumento de la sensibilidad visceral
- Fisiopatología del síndrome del dolor torácico por reflujo

**Mecanismos patogénicos implicados en las manifestaciones extraesofágicas****Puntos clave**

## 4

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS****Síndrome típico**

- Mecanismo de producción de los síntomas

**Síndrome del dolor torácico por reflujo**

- Mecanismo de producción del dolor torácico por reflujo

**Síntomas extraesofágicos**

- Síndrome de la tos por reflujo
- Síndrome del asma por reflujo
- Síndrome de la laringitis por reflujo
- Otras entidades clínicas relacionadas con el reflujo

**Conclusiones****Puntos clave**

## 5

**HISTORIA NATURAL Y COMPLICACIONES****Evolución esperada de la enfermedad por reflujo gastroesofágico****Esófago de Barrett**

- Definición y riesgos
- Estudio del esófago de Barrett
- Seguimiento del esófago de Barrett
- Tratamiento endoscópico del esófago de Barrett

**Adenocarcinoma de esófago****Otras complicaciones**

- Úlceras esofágicas
- Estenosis pépticas esofágicas

**Puntos clave**

## 6

### INDICACIONES Y RENDIMIENTO DE LAS HERRAMIENTAS DIAGNÓSTICAS DISPONIBLES

57

#### Valor de los síntomas. Uso de cuestionarios

Indicaciones

#### Ensayo terapéutico con un inhibidor de la bomba de protones

Indicaciones

#### Endoscopia. Valor de las biopsias

Biopsias en la enfermedad por reflujo gastroesofágico

#### pH-metría e impedanciometría ambulatorias

Indicaciones

#### Otros métodos diagnósticos

Manometría esofágica de alta resolución e impedanciometría estacionaria

Valor de la radiología con contraste

Bilitec® y nuevos biomarcadores

Métodos en la evaluación de manifestaciones supraesofágicas

#### Puntos clave

---

## 7

### TRATAMIENTO MÉDICO

69

#### Estilo de vida

#### Tratamiento farmacológico

Antiácidos, alginatos y protectores de la mucosa

Procinéticos

Inhibidores del reflujo gastroesofágico

Antagonistas de los receptores de la histamina H<sub>2</sub>

Inhibidores de la bomba de protones

Seguridad de los inhibidores de la bomba de protones

#### Puntos clave

---

## 8

### TRATAMIENTO QUIRÚRGICO Y ENDOSCÓPICO

75

#### Principales técnicas quirúrgicas y sus indicaciones

Funduplicatura tipo Nissen laparoscópica

Funduplicaturas parciales laparoscópicas

Estudios comparativos entre las técnicas quirúrgicas

Nuevas técnicas quirúrgicas



**Resultados comparados con el tratamiento médico****Tratamiento endoscópico. Resultados actuales y perspectivas futuras**

Radiofrecuencia

Funduplicatura endoscópica

Mucossectomía antirreflujo

**Conclusiones****Puntos clave**

9

**ALGORITMOS DE MANEJO DIAGNÓSTICO-TERAPÉUTICO**

87

Diagnóstico inicial en pacientes con síndrome típico

Diagnóstico avanzado en pacientes con síndrome típico.

Escenarios complejos

Diagnóstico en pacientes con síndrome del dolor torácico no cardiológico

Diagnóstico en pacientes con síndromes extraesofágicos con asociación establecida con la enfermedad por reflujo gastroesofágico

Tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico con diagnóstico establecido

**BIBLIOGRAFÍA**

92



## PRÓLOGO

La Asociación Española de Gastroenterología (AEG) ha tenido como principios en estos 21 años de trayectoria la investigación colaborativa y los materiales docentes de calidad. Con este último objetivo surgieron las guías de práctica clínica (GPC) en 2000. Su propósito fue dar unas recomendaciones sobre problemas gastrointestinales prevalentes basadas en una revisión sistemática de la evidencia y en la evaluación de los riesgos y beneficios de las diferentes alternativas. Se determinaron con el objetivo de optimizar la atención sanitaria a los pacientes en los distintos niveles asistenciales, tanto en primaria como en especializada.

La GPC sobre el manejo del paciente con enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) fue publicada en 2007, hace más de 10 años. Por ese motivo y debido a la importancia y prevalencia de esta enfermedad en las consultas de atención primaria y especializada, consideramos que uno de nuestros objetivos era actualizarla. Javier Alcedo ha sido el responsable de coordinar y dirigir esta brillante actualización. Javier ha sabido rodearse de magníficos profesionales y grandes expertos en las diferentes vertientes de esta patología que han sabido resumir, destacar los puntos clave de interés, diseñar los algoritmos y formular preguntas que nos permitan mejorar la atención de los pacientes con enfermedad por reflujo. Se pretende que sea una guía fácil de utilizar y que ayude a los profesionales en su quehacer diario a tomar las mejores decisiones.

Hay que agradecer también a la editorial, International Marketing And Communication (grupo IM&C) y a los laboratorios Norgine su apoyo y profesionalidad para que pudiéramos realizar esta actualización con total independencia y con los criterios de rigor y calidad que se marca la AEG.

**Luis Bujanda**

*Presidente de la Asociación Española de Gastroenterología (AEG)*



## INTRODUCCIÓN

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) es una entidad clínica cuya prevalencia está en alza, habiendo alcanzado en las últimas décadas porcentajes cercanos al 15 % de la población mundial, con variaciones significativas en función del área geográfica estudiada. Estas diferencias han sido atribuidas a la intervención de numerosos factores de riesgo con distribución demográfica irregular. La obra que se presenta ha revisado pormenorizadamente las evidencias actuales en esta materia, subrayando además el notable impacto de la enfermedad sobre la calidad de vida del paciente y sobre su actividad sociolaboral, así como las potenciales complicaciones descritas. Todo ello proporciona argumentos de peso en contra de la banalización de la patología.

La ERGE solapa algunas de sus manifestaciones clínicas con los síntomas de desórdenes funcionales, como la dispepsia y la pirosis funcional, y con otros propios de enfermedades extradigestivas; de ahí que su diagnóstico diferencial pueda ser complejo en algunas ocasiones. En otras la clave será discernir si el reflujo es o no responsable de sintomatología considerada atípica. Para ambos objetivos se han desarrollado recientemente algunas técnicas y estrategias que mejoran el rendimiento de los procedimientos diagnósticos clásicos y que se apoyan en los avances en el conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad.

A pesar de la mejora en la eficacia de los fármacos empleados para el control de la acidez gástrica y del perfeccionamiento de algunas técnicas quirúrgicas y endoscópicas, la refractariedad terapéutica sigue siendo un problema relevante en la ERGE. La inclusión en el arsenal disponible de fármacos con nuevos mecanismos de acción, así como una mejor selección de los pa-

cientes candidatos a cada opción terapéutica, son las vías mayoritariamente elegidas por las guías clínicas en vigor para mejorar el rendimiento del tratamiento. Sin embargo, el clínico experto recibe con frecuencia a pacientes con respuestas parciales o ausentes, aun cuando se han aplicado las estrategias consideradas adecuadas, lo que refleja la persistencia de algunas lagunas de conocimiento y la necesidad de recursos más efectivos.

El presente documento revisa las evidencias científicas de mayor impacto y la evolución conceptual ocurrida desde la publicación en 2007 de la Guía de Práctica Clínica sobre ERGE, de la Asociación Española de Gastroenterología (AEG). La fórmula elegida para esta actualización ha sido la redacción de capítulos por expertos en cada materia, poniendo especial atención en los progresos que han supuesto una modificación en las estrategias de manejo. El objetivo es reunir en una obra de calidad los aspectos fundamentales en los que se basa el abordaje diagnóstico y terapéutico de esta patología y ofrecer al médico apoyo en la toma de decisiones bajo circunstancias de moderada y alta complejidad.

**Dr. Javier Alcedo**

*Sección de Motilidad y Trastornos Funcionales Digestivos.  
Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario  
Miguel Servet. Zaragoza*

# CONCEPTO DE ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO Y CLASIFICACIÓN

# 1

Dr. Javier Alcedo

## OBJETIVOS

1. Definir el concepto actual de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) y su evolución reciente.
2. Revisar las clasificaciones vigentes de la ERGE y las implicaciones de cada una en la fisiopatología y en el abordaje diagnóstico-terapéutico.

## CONCEPTO

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) fue definida en el documento de consenso de Montreal de 2006<sup>(1)</sup> como una condición que ocurre cuando el reflujo del contenido gástrico conduce a la aparición de síntomas molestos o complicaciones que llegan a alterar la calidad de vida relacionada con la salud. En 2013 la guía del American College of Gastroenterology<sup>(2)</sup> completaba la definición añadiendo el recordatorio de que el material refluido podía no solo alcanzar y afectar al esófago, sino también a la cavidad oral y a las vías respiratorias.

El concepto así expresado posee una vocación netamente integradora e incluye un amplio abanico de formas clínicas, de manera que se admite que la enfermedad puede presentarse tanto a través de síntomas típicos (pirosis y regurgitación), acompañados o no de diferentes grados de lesión mucosa, como en forma de dolor torácico o de síndrome extraesofágico. Ahora bien, la tendencia actual es ser cautos en vincular de forma constante los dos últimos con el reflujo. El dolor torácico requiere un estudio de inicio que descarte una causa cardiológica y para la tos crónica o la laringitis debe considerarse que sigue siendo más frecuente el origen extradigestivo, fundamentalmente neurológico, otorrinolaringológico o alérgico.

La última modificación conceptual sobre la ERGE tuvo lugar con la publicación en 2016 de los criterios de Roma IV sobre trastornos funcionales digesti-

vos<sup>(3)</sup>. En este texto de consenso se considera que la hipersensibilidad al reflujo, definida mediante pH-metría esofágica (o impedancia-pH), es una entidad básicamente relacionada a través de su fisiopatología con los trastornos funcionales del esófago, está mediada fundamentalmente por el aumento de la sensibilidad visceral y adopta un comportamiento clínico similar al de la pirosis funcional (PF) frente al tratamiento antisecretor. En consecuencia, aun admitiendo cierta controversia y solapamiento con la ERGE, se considera hoy que el concepto diagnóstico de *hipersensibilidad al reflujo* forma parte de los desórdenes funcionales del esófago y debe ser excluido del grupo de la ERGE no erosiva.

Es también obligado considerar que la guía de práctica clínica (GPC) sobre dispepsia de la Asociación Española de Gastroenterología (AEG)<sup>(4)</sup>, como antes otros autores y guías internacionales, incluyó en 2012 dentro del concepto de dispepsia, además de los habituales dolor epigástrico y distrés posprandial, cualquier dolor, ardor o molestia retroesternal, recomendando el manejo unificado y estandarizado de todos ellos. Esta propuesta se realizó con fines prácticos, especialmente para el ámbito de la atención primaria, basándose en el elevado grado de solapamiento entre la clínica de ERGE y dispepsia y en la dificultad que en la mayoría de los casos entrañaba su diferenciación por el escaso valor predictivo de los síntomas. A estas razones se añadiría la recomendación de erradicar la infección por *Helicobacter pylori* en pacientes jóvenes en los que sea necesario un tratamiento prolongado con un inhibidor de la bomba de protones (IBP), como estrategia preventiva frente al cáncer gástrico<sup>(5, 6)</sup>. Sin embargo, aun asumiendo globalmente la recomendación de abordaje de la GPC vigente, se acepta que hay situaciones clínicas concretas en las que es mucho más probable que los mecanismos responsables de ERGE, y no los de dispepsia, sean los causantes principales de las manifestaciones clínicas. En estos escenarios resulta aconsejable aplicar de inicio las estrategias diagnóstico-terapéuticas específicas recogidas en el presente documento. Son los siguientes:

- El síndrome típico (pirosis y/o regurgitación) que persiste tras la erradicación de *H. pylori* y aquel que claramente no se asocia a síntomas abdominales.
- El dolor torácico y las manifestaciones extraesofágicas atribuibles al reflujo gastroesofágico (RGE).
- La lesión mucosa esofágica péptica moderada o grave y sus complicaciones.

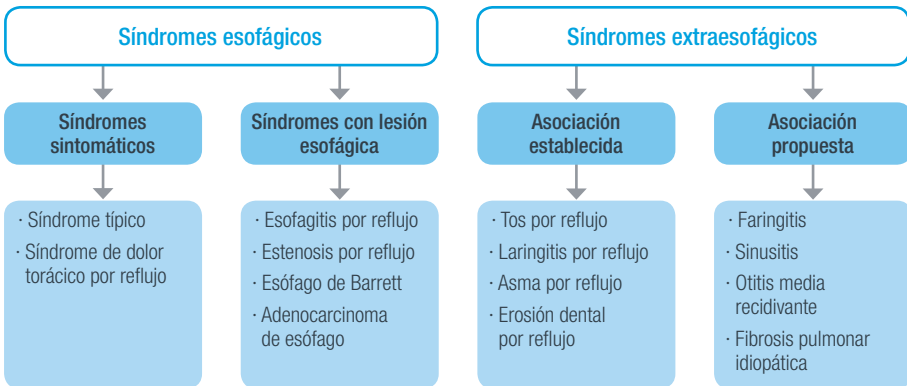
Por último, el hallazgo de una histología compatible con una esofagitis eosinofílica, aun en un contexto sintomático sugerente de ERGE, también justifica

la aplicación de estrategias de manejo diferenciadas. Estas no serán abordadas en el presente documento ya que esta entidad queda fuera del espectro fisiopatológico de la ERGE.

## CLASIFICACIÓN

Atendiendo a las sucesivas modificaciones del concepto de ERGE, hoy establecemos la principal clasificación de esta patología en función del patrón sintomático y de los efectos nocivos del reflujo del contenido gástrico sobre diferentes tejidos, esofágicos o extraesofágicos (figura 1)<sup>(1)</sup>.

**Figura 1** CLASIFICACIÓN DE MONTREAL DE LA ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO



Fuente: Vakil N, van Zanten SV, 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;101:1900-20.

Algunos autores reconocidos han consensuado y propuesto recientemente otro tipo de aproximación clínica<sup>(7)</sup> definiendo modelos más personalizados que combinan los síndromes definidos en la clasificación anterior. Para cada modelo los autores asignan diferentes algoritmos diagnósticos y terapéuticos según las pautas siguientes:

- Pacientes con sensación dolorosa: engloba el síndrome típico de pirosis y el del dolor torácico no cardiológico. Serían candidatos a un tratamiento anti-secretor empírico de inicio y, en caso de refractariedad, subsidiarios de estudio escalonado mediante endoscopia, manometría y pH-metría esofágicas.

- Pacientes con sensación de ascenso de líquido o comida: se refiere al síntoma regurgitación y está relacionado con alteraciones de la motilidad esofágica o con el síndrome de rumiación. En este grupo se estiman una respuesta moderada al tratamiento antisecreto y un mayor rendimiento de los estudios de motilidad.
- Pacientes con síndrome de eructación: en ellos se espera un escaso alivio con la supresión del ácido. Puede incluir trastornos del comportamiento. La manometría asociada a impedanciometría esofágica puede ser clave en su diagnóstico.
- Pacientes con sensaciones en cabeza y cuello: muy probablemente no van a estar asociados a ERGE y por tanto no responderán a antisecretores. Se aconseja evaluar precozmente mediante pH-metría y/o impedanciometría esofágica para confirmar o descartar de entrada su vinculación al reflujo.

Finalmente, una clasificación trascendente desde el punto de vista del manejo de la ERGE es la derivada de los hallazgos de las pruebas complementarias realizadas<sup>(8)</sup>. Gracias a la endoscopia, y a la impedanciometría esofágica añadida a la determinación del pH, es posible diferenciar perfiles clínicos con diferente respuesta a los tratamientos disponibles. A lo largo de esta obra se definirán estos perfiles y se desarrollarán los conceptos de respuesta y refractariedad a los fármacos que sustentarán la elección de los procedimientos para el manejo estandarizado de los casos.

## PUNTOS CLAVE

1. El concepto de *ERGE* engloba síntomas y lesiones mucosas del esófago y otros extraesofágicos cuya vinculación fisiopatológica con el RGE debe ser demostrada.
2. La GPC vigente recomienda la inclusión de los síntomas típicos de ERGE en el concepto de *dispepsia*. Sin embargo, determinadas situaciones clínicas incluidas en el concepto de *ERGE* deben ser manejadas siguiendo estrategias diferenciadas.
3. Además de la clasificación tradicional basada en los síntomas y las lesiones de la mucosa esofágica (clasificación de Montreal), existen otras sustentadas en pruebas complementarias funcionales o en perfiles clínicos con una base fisiopatológica compartida que pueden aportar ventajas en el enfoque individualizado del paciente.



# EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO

# 2

Dra. Constanza Ciriza

## OBJETIVOS

1. Reconocer la elevada prevalencia de la ERGE y su considerable impacto en la calidad de vida.
2. Identificar los posibles factores de riesgo y de protección relacionados con la ERGE.
3. Evaluar la evidencia científica actual sobre los potenciales factores de riesgo en la ERGE.

## MAGNITUD DEL PROBLEMA

### Prevalencia e incidencia

El mayor inconveniente para determinar la prevalencia real de la patología parte de la dificultad que existe para definirla y acotarla. Los estudios disponibles han empleado criterios y herramientas muy diferentes para el diagnóstico, por lo que su comparación e interpretación son complejas y sus resultados muy heterogéneos. Considerando estas circunstancias, un metaanálisis reciente ha estimado que, estableciendo el diagnóstico de ERGE por la presencia de síntomas típicos (pirosis y regurgitación) al menos 1 vez/semana, la prevalencia de la enfermedad a nivel mundial es del 13,3 % (IC 95 %: 12-14,6 %) <sup>(9)</sup>. Sin embargo, se han observado diferencias geográficas significativas, de forma que mientras en el sudeste asiático la frecuencia global de síntomas de ERGE es del 7,4 % (IC 95 %: 5-10,1 %), en América central alcanza el 19,6 % (IC 95 %: 16,2-23,4%). En Europa, área donde existe más información publicada al respecto, el mismo porcentaje es del 17,1 % (IC 95 %: 15,1-19,1 %). En España el 9,8 % de la población (IC 95 %: 8,6-10,9) manifiesta síntomas típicos de ERGE 1 o más veces/semana <sup>(9, 10)</sup>. Otros aspectos epidemiológicos que cabe destacar son: la prevalencia global de la ERGE se está incrementando en las últimas décadas, especialmente en países

desarrollados; los últimos datos señalan una prevalencia superior en el grupo de pacientes mayores de 50 años comparada con la de los de menor edad, con una *odds ratio* (OR) de 1,32 (IC 95 % 1,12-1,54); y respecto al sexo, aunque de forma global, es ligeramente más frecuente en mujeres, las diferencias son mínimas y no se demuestran en todas las localizaciones geográficas (no hay diferencias en los estudios realizados en Europa y EE. UU.)<sup>(9)</sup>.

A pesar de lo expuesto, existen limitaciones a la hora de establecer la prevalencia real de la ERGE ya que, como se ha mencionado, para su estimación los estudios disponibles emplean los síntomas típicos como indicadores únicos de la enfermedad, con el sesgo que ello supone. Sin embargo, los pacientes con ERGE erosiva más grave (esofagitis y esófago de Barrett [EB]) no siempre refieren síntomas o no son lo suficientemente frecuentes para ser considerados indicativos de ERGE<sup>(11)</sup>. Por otra parte, los pacientes con PF, aunque refieren síntomas, no tienen reflujo patológico.

La incidencia de la ERGE en países occidentales es de 5/1000 personas/año o 0,5 %/año en 2 estudios publicados<sup>(12, 13)</sup>.

## **Impacto sobre la calidad de vida y la actividad sociolaboral**

El impacto de la ERGE sobre la calidad de vida es importante. En un estudio español en el que se utilizaron un instrumento genérico (cuestionario abreviado de salud SF-36) y otro específico de la enfermedad (Quality of Life in Reflux And Dyspepsia [QoLRAD]) se concluyó que las puntuaciones obtenidas eran menores que las de la población general. El sexo femenino, la gravedad de los síntomas y la presencia de síntomas nocturnos se asociaron con mayor deterioro de la calidad de vida. Los pacientes obesos tuvieron un impacto negativo en el componente físico del SF-36 pero no en el componente mental<sup>(14)</sup>.

La ERGE también repercute en la actividad laboral, habiéndose señalado mayor absentismo laboral y reducción del número de horas productivas, lo cual implica pérdidas económicas significativas, tanto por costes directos como por los relacionados con las visitas médicas y los tratamientos. De acuerdo con el subanálisis del estudio RANGE (análisis retrospectivo) llevado a cabo en 134 centros de atención primaria de 6 países europeos, Alemania, Grecia, Noruega, España, Suecia y Reino Unido<sup>(15)</sup>, la media de absentismo laboral por la enfermedad fue de 3,2 horas/semana en Alemania y de 0,4 horas/semana en Reino Unido. A estos datos hay que añadir 6,7 horas adicionales de reducción

de horas productivas. En el mencionado estudio se concluyó que con los datos expuestos se provocaron pérdidas económicas sustanciales en todos los países participantes (desde 55 €/semana/paciente en Reino Unido hasta 273 € en Suecia) y reducción de la productividad hasta del 26 %<sup>(15)</sup>.

Este impacto en la actividad laboral se ha descrito en distintas áreas geográficas<sup>(16, 17)</sup> y ocurre también en los pacientes que tienen una respuesta parcial al tratamiento con IBP<sup>(18)</sup>.

## FACTORES DE RIESGO Y/O PROTECCIÓN

### Factores personales y demográficos

La prevalencia de la ERGE parece ser similar entre hombres y mujeres, y no parece que el sexo masculino sea un factor de riesgo para esta patología<sup>(9)</sup>. Tampoco parece que la edad sea un factor de riesgo para desarrollar ERGE<sup>(19)</sup>, aunque en algún estudio se ha descrito mayor frecuencia del trastorno con la edad, sobre todo en mujeres<sup>(20)</sup>. Sin embargo, la edad temprana de comienzo de la ERGE sí se asocia con mayor riesgo de desarrollar EB.

Se han descrito diferencias geográficas significativas en la prevalencia de la ERGE, como ya se ha expuesto anteriormente. Los estudios que implican factores étnicos o raciales y ERGE son contradictorios. La mayoría de los estudios en los que se tiene en cuenta aspectos raciales se han realizado en EE. UU. o en China y hay una gran variabilidad metodológica a la hora de definir e incluir la variable raza/etnia<sup>(21)</sup>. No parecen existir diferencias entre la población blanca y negra estadounidense en cuanto a la prevalencia de síntomas de RGE<sup>(22)</sup>. Sin embargo, se han descrito diferencias étnicas y geográficas en la prevalencia de ERGE en China<sup>(23)</sup>. Por lo tanto, aunque los factores étnicos y raciales podrían influir en la prevalencia de la enfermedad, se necesitan más estudios que determinen estos aspectos.

### Obesidad

Los estudios epidemiológicos sugieren que hay correlación entre la ERGE y el índice de masa corporal (IMC)<sup>(10)</sup>. Se ha señalado que la ERGE se asocia tanto con obesidad (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>) como con sobrepeso (IMC de 25-30 kg/m<sup>2</sup>). Por otra parte, en un estudio con más de 80 000 participantes se observó que la asociación entre IMC y ERGE era diferente dependiendo de la raza, encontrándose

mayor asociación con el IMC en la población europea pero no en individuos descendientes de africanos o asiáticos. En el mismo estudio se comprobó que la asociación entre IMC y ERGE estaba relacionada con un aumento del perímetro abdominal, de tal forma que, al menos en la población europea, el aumento de la obesidad central se relaciona con un aumento del riesgo de padecer ERGE<sup>(24)</sup>.

La obesidad favorece la ERGE debido a distintos factores, como el aumento de la presión intraabdominal, lo cual origina un aumento del gradiente gastroesofágico en la unión gastroesofágica (UGE), mayor incidencia de hernia de hiato (HH) y mayor producción de bilis y enzimas pancreáticas. La propiedad proinflamatoria de la grasa corporal podría además iniciar el concurso de mecanismos inflamatorios sistémicos implicados en la aparición de complicaciones<sup>(25)</sup>.

Por otra parte, la pérdida de peso se ha relacionado con la mejoría de los síntomas de la ERGE, así como con mayor eficacia del tratamiento médico antirreflujo<sup>(26)</sup>.

## Factores dietéticos

Los episodios de RGE ocurren más frecuentemente después de las comidas<sup>(27)</sup>. La reducción de la cantidad de comida ingerida por toma, del porcentaje de grasas y de la ingesta de determinados alimentos, como café, chocolate, té, tomate, picantes, cítricos y bebidas carbonatadas, son medidas que podrían limitar, en algunos casos, los episodios de reflujo al disminuir el número de relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior (RTEEI) y evitar descensos en su presión basal.

Sin embargo, la evidencia científica es baja al respecto. El consumo de cítricos se ha señalado como factor precipitante de síntomas de acidez gástrica, pero los estudios en los que se evalúa la incidencia de ERGE con su consumo son escasos y poco convincentes<sup>(28)</sup>. El consumo de bebidas carbonatadas puede causar ERGE y se ha demostrado que es un predictor de síntomas típicos en el análisis multivariante de un estudio de cohortes sobre 3806 personas<sup>(29)</sup>. Se han publicado trabajos contradictorios respecto a la asociación (positiva y negativa) entre consumo de café, chocolate y/o picantes y desarrollo de ERGE (disminución de la presión de reposo del esfínter esofágico inferior [EEI], número de episodios de RGE y tiempo de exposición del ácido), por lo que no existe evidencia científica suficiente para recomendar evitar el consumo de estos alimentos en pacientes con ERGE. En concreto, en el caso del café no se ha demostrado asociación entre un mayor o menor consumo y la presencia de síntomas de RGE<sup>(30)</sup>.

Con estos resultados, la eliminación de determinadas comidas o bebidas que puedan precipitar los síntomas de RGE no parece que deba ser recomendada de forma rutinaria en pacientes con ERGE, aunque en aquellos en los que se consiga un beneficio sintomático es aceptable mantener este tipo de restricciones<sup>(28)</sup>.

## Ejercicio físico

Los síntomas de reflujo son frecuentes durante el ejercicio físico y se ha descrito el aumento de la exposición esofágica al ácido provocado por el ejercicio. El aumento de la presión intragástrica, la alteración de la barrera gastroesofágica y la disminución de la contractilidad esofágica son los mecanismos que favorecerían el RGE<sup>(31)</sup>. En un estudio con manometría de alta resolución (MAR) e impedanciometría realizado en voluntarios sanos, además de los mecanismos fisiopatológicos señalados, se ha podido comprobar que el aumento de las relajaciones transitorias de la UGE es el mecanismo principal que favorece el RGE al realizar carrera continua. Además se pudo comprobar que durante el ejercicio la UGE cambiaba su morfología, desarrollando una hernia transitoria de unos 3-4 cm<sup>(32)</sup>. Por otra parte, la exposición ácida parece depender también del tipo de ejercicio, de forma que no es igual en corredores que en ciclistas o levantadores de peso. Así, factores como la posición corporal, el aumento de la presión intraabdominal o el grado de estrés generado con el ejercicio parecen ser factores importantes<sup>(33)</sup>. En resumen, el RGE asociado al ejercicio físico es consecuencia de alteraciones fisiológicas en múltiples componentes de la función esofágica que tienen como consecuencia el aumento de la exposición al ácido y la reducción del aclaramiento esofágico<sup>(34)</sup>.

Por otra parte, cierto tipo de ejercicio de entrenamiento de la contracción diafragmática mediante programas de respiración ha demostrado mejoría de la barrera antirreflujo, lo cual puede ser una medida terapéutica adicional en pacientes con ERGE refractaria<sup>(35, 36)</sup>.

## Tabaco y alcohol

El consumo de tabaco disminuye la presión del EEI, retrasa el aclaramiento del ácido y disminuye la presión basal del EEI. Además, el tabaco también disminuye la producción de saliva rica en bicarbonato<sup>(37)</sup>. Incrementos abruptos en la presión abdominal, como la tos o la inspiración profunda, también se han asociado con síntomas de RGE en fumadores.

Se ha relacionado el consumo de tabaco con el desarrollo de ERGE, aunque esta asociación es débil-moderada, con un OR por debajo de 2. La prevalencia de ERGE en fumadores es mayor que en no fumadores. La duración del tabaquismo se asocia con un aumento de los síntomas de RGE, con un OR para RGE de 1,7 (IC 95 %: 1,4-2;  $p < 0,001$ ) en fumadores de más de 20 años de evolución en comparación con aquellos que fumaban diariamente desde hacía menos de 1 año<sup>(38)</sup>. Por otra parte, el abandono del tabaco se ha asociado con la disminución de la pirosis y la regurgitación ácida en sujetos no obesos<sup>(37, 39)</sup>.

De forma similar al tabaco, el alcohol puede disminuir la presión del EEI y favorecer el RGE, aunque los resultados son variables dependiendo del tipo de bebida alcohólica. La intoxicación aguda de alcohol favorece además la reducción del peristaltismo esofágico, aunque la función motora esofágica parece recuperarse a partir de las 8 horas de la intoxicación. Además, el alcohol puede provocar daño directo sobre la mucosa esofágica, que predispone a la lesión por el ácido<sup>(37)</sup>.

Algunos estudios concluyen que el consumo crónico e importante de alcohol se asocia de forma moderada con la ERGE. En un estudio de casos control realizado en Reino Unido se encontró asociación entre el consumo excesivo de alcohol (más de 30 unidades/semana en hombres y más de 20 en mujeres) y ERGE, con un OR ajustado de 3 (IC 95 %: 1,5-6,1)<sup>(40)</sup>. Sin embargo, otros estudios con gran número de participantes no han demostrado una clara asociación entre alcohol y ERGE<sup>(38, 41)</sup>.

Por todo lo expuesto, parece que el alcohol actúa como un desencadenante directo de RGE más que ser un factor causal del mismo. No se dispone de estudios a largo plazo que evalúen la abstinencia de alcohol y ERGE.

## Medicamentos

El consumo de algunos fármacos puede favorecer la aparición de los síntomas de reflujo o su exacerbación. Estos fármacos pueden provocar daño directo de la mucosa esofágica, favorecer la hipotonía del EEI o alterar la motilidad esofágica. La relación de fármacos que pueden favorecer la ERGE se expresa en la tabla 1.

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y el ácido acetil salicílico (AAS) son fármacos de consumo muy frecuente que pueden producir daño directo e indirecto (inhibición de prostaglandinas) en la mucosa, disminuir la presión del EEI y favorecer el retraso del vaciamiento gástrico. El consumo de AINE en los 3 meses previos incrementa el riesgo de ERGE 1,6 veces (OR: 1,6;

**Tabla 1 FÁRMACOS QUE FAVORECEN EL REFLUJO GASTROESOFÁGICO**

| <b>Reducción de la presión del EEI</b>            |  |
|---|--|
| · AINE  | · Benzodíacepinas (diazepam)             |
| · Agonistas betaadrenérgicos                      | · Estrógenos                             |
| · Antagonistas alfaadrenérgicos                   | · Progesterona                           |
| · Anticolinérgicos                                | · Teofilina                              |
| · Bloqueadores de los canales del calcio/nitritos | · Antidepresivos tricíclicos             |
| <b>Daño de la mucosa esofágica</b>                |  |
| · AAS y AINE                                      | · Cloruro potásico                       |
| · Bifosfonatos                                    | · Quinidina                              |
| · Sales de hierro                                 | · Tetraciclina/doxiciclina, clindamicina |
| · Ácido ascórbico                                 | · Quimioterápicos                        |
| <b>Alteración del vaciamiento gástrico</b>        |  |
| · AINE  | · Bloqueadores de los canales del calcio |

AAS: ácido acetil salicílico; AINE: antiinflamatorio no esteroideo; EEI: esfínter esofágico inferior.  
Fuente: elaboración propia.

IC 95 %: 1,36-1,98)<sup>(42)</sup>. En otro estudio retrospectivo multicéntrico, que incluía a 2251 pacientes, se evaluaron los efectos del consumo de AINE durante 15-30 días y se demostró un aumento significativo de los síntomas agudos de RGE, presentando pirosis el 68 % de los pacientes<sup>(43)</sup>. Por otra parte, el consumo de 1-5 comprimidos de AAS/semana aumenta los síntomas de RGE y el consumo de más de 6 comprimidos/semana aumenta su gravedad<sup>(10)</sup>.

Los bloqueadores de los canales del calcio y los nitritos pueden favorecer el RGE al disminuir la presión del EEI de forma dosis-dependiente y alterar el aclaramiento esofágico al disminuir el peristaltismo<sup>(12)</sup>.

Los antidepresivos, especialmente los tricíclicos (ADT), favorecen el RGE, de forma que el riesgo de ERGE es mayor en los consumidores de ADT comparado con los que no toman estos fármacos; también influyen la duración del tratamiento y el tipo de antidepresivo, siendo más frecuente con la amitriptilina<sup>(44)</sup>. Sin embargo, no se ha demostrado mayor riesgo de ERGE con los inhibidores de recaptación de serotonina (IRSS).

## Hernia de hiato

La UGE es una estructura compleja integrada por el EEI y la musculatura extrínseca, formada por el diafragma crural (DC), que abraza al EEI, aumentando la presión de la UGE, sobre todo en la inspiración. En circunstancias normales,

el esófago está unido al diafragma, de forma que evita el desplazamiento del estómago a través del hiato diafragmático hacia el mediastino. Las principales estructuras de sujeción son los ligamentos frenoesofágicos, también conocidos como *membrana frenoesofágica*. Se distinguen distintos tipos de HH, siendo el tipo I o por deslizamiento la más prevalente (85-95 % de los casos). La edad y la obesidad son dos de los principales factores predisponentes<sup>(45)</sup>. La separación de ambos componentes de la UGE condiciona la aparición de HH, que reduce la competencia de la barrera esofagogástrica. La HH impacta en la mayoría de los mecanismos que favorecen el RGE, como hipotonía del EEI, aumento de las relajaciones transitorias de la UGE, posición del *acid pocket* supradiafragmático y mal aclaramiento esofágico por alteración de la motilidad esofágica. Todo ello explica la asociación de la HH con ERGE más grave, mayor frecuencia de reflujo en supino y lesión mucosa esofágica<sup>(45, 46)</sup>.

## Posición de decúbito y elevación del cabecero de la cama

En una revisión sistemática que incluye 16 ensayos randomizados (tras revisar 2039 trabajos publicados) se evaluó el impacto de las medidas higiénico-dietéticas en la ERGE y se concluyó que solo la pérdida de peso y la elevación del cabecero de la cama mejoran los síntomas de ERGE y/o los resultados de la pH-metría esofágica ambulatoria<sup>(47)</sup>. En los estudios de casos control únicamente la elevación del cabecero de la cama, la posición en decúbito lateral izquierdo y la pérdida de peso se han relacionado con la mejoría de la ERGE<sup>(48)</sup>.

## Infeción por *Helicobacter pylori*

La asociación entre la infección por *H. pylori*, ERGE y EB es controvertida. La mayoría de los estudios han mostrado una relación inversa entre *H. pylori* y ERGE<sup>(49)</sup>, especialmente la infección por cepas *CagA* positivo<sup>(50)</sup>. Aunque se ha descrito un agravamiento de los síntomas de reflujo en pacientes con hipotonía del EEI después de erradicar la bacteria, en el consenso de Maastricht V/Florenia se enfatiza que los cambios en la producción de ácido después del tratamiento erradicador de *H. pylori* no han probado tener relevancia clínica y que, por tanto, no debe ser utilizado como excusa para no erradicar la bacteria cuando es necesario hacerlo<sup>(51)</sup>.

En un estudio realizado en Turquía, país que refleja la mezcla de estilo de vida occidental y oriental y con una alta prevalencia de infección por *H. pylori*, se



evaluó la asociación de la infección y ERGE. El estudio demostró una alta prevalencia de ERGE (22,8 %). Sin embargo no se demostró asociación entre la infección por *H. pylori* y la prevalencia o el perfil de los síntomas de la ERGE<sup>(50)</sup>.

En otro estudio retrospectivo en el que se incluyó a 5156 pacientes, la infección por *H. pylori* fue significativamente más frecuente entre los pacientes con ERGE no erosiva que en aquellos con esofagitis (OR de 1,17 frente a 1,01;  $p = 0,046$ )<sup>(52)</sup>.

En cuanto a la relación con EB, displasia y adenocarcinoma, los estudios epidemiológicos apuntan a que una baja prevalencia de *H. pylori* se asocia con alta prevalencia de EB<sup>(51)</sup>.

## Factores genéticos

Se ha estudiado la implicación de posibles factores genéticos en la ERGE al encontrar cierta asociación familiar. Mohammed et al.<sup>(53)</sup> llevaron a cabo un estudio de cohorte en Reino Unido y encontraron una alta tasa de concordancia en gemelos monocigotos (42 %) comparado con gemelos dicigotos (26 %). Cameron et al.<sup>(54)</sup> obtuvieron resultados similares en un estudio sueco con gemelos y concluyeron que los factores genéticos contribuyen más a la ERGE que los factores ambientales comunes. Sin embargo, son necesarios más estudios en la población adulta que permitan confirmar la influencia de los factores genéticos en la enfermedad.

Recientemente, el estudio de asociación del genoma completo (*Genome-Wide Association Study* [GWAS]), que es el análisis de una variación genética a lo largo de todo el genoma humano con el objetivo de identificar su asociación a un rasgo observable, ha permitido profundizar en la influencia de los factores genéticos en la ERGE, así como en la ERGE relacionada con EB y adenocarcinoma. El análisis de datos combinados del GWAS ha puesto de manifiesto que la ERGE, el EB y el adenocarcinoma muestran solapamiento significativo respecto a su etiología genética<sup>(55)</sup>.

## PUNTOS CLAVE

1. La prevalencia de la ERGE a nivel mundial se ha estimado en el 13,3 % (síntomas típicos al menos 1 vez/semana). En España es de un 9,8 %.

- 2.** Su impacto sobre la calidad de vida relacionada con la salud, así como el absentismo laboral que provoca, son innegables y afectan de forma desigual según el área geográfica, el sexo y el perfil clínico.
- 3.** Son factores de riesgo para el desarrollo de ERGE la obesidad, el ejercicio físico con carrera continua, alto nivel de estrés o hiperpresión abdominal, el tabaquismo, el consumo de algunos fármacos (especialmente AINE, nitratos, bloqueadores de canales del calcio y ADT) y la presencia de HH.
- 4.** Se consideran factores protectores la pérdida ponderal, la elevación del cabecero de la cama y algunas formas de entrenamiento diafragmático.
- 5.** Los datos sobre el riesgo de ERGE son contradictorios o aún no concluyentes en el caso de la edad, el sexo, el consumo de alcohol, la dieta, la infección por *H. pylori* y la genética.

## OBJETIVOS

1. Describir los diferentes mecanismos fisiopatológicos implicados en la aparición de la ERGE.
2. Diferenciar los mecanismos que se han asociado a cada una de las manifestaciones clínicas que forman parte del espectro de la enfermedad.
3. Conocer por qué mecanismos se producen las manifestaciones extraesofágicas de la ERGE.

## FISIOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO TÍPICA Y DEL SÍNDROME DEL DOLOR TORÁCICO POR REFLUJO

La ERGE es el resultado del RGE cuando produce manifestaciones clínicas y/o lesiones en la mucosa esofágica. La ERGE puede producirse a través de diversos mecanismos: reflujo excesivo, disminución de la resistencia mucosa del esófago o aumento de la sensibilidad esofágica. La existencia de RGE no es exclusiva de los pacientes con ERGE ya que también los individuos sanos tienen episodios de reflujo, si bien son infrecuentes, de duración corta y con una mucosa esofágica con resistencia normal a los agentes agresivos; por ello no tiene consecuencias patológicas.

En la mayoría de los casos el RGE es ácido, pero también puede ser no ácido o débilmente ácido. Este aspecto es importante tenerlo en cuenta, en especial cuando los pacientes no mejoran con los tratamientos habituales (encaminados a disminuir la secreción ácida del estómago) o cuando las exploraciones habituales, como la pH-metría de 24 horas, no muestran alteraciones en pacientes con síntomas típicos, ya que en estos casos es muy útil la realización de la impedanciometría de 24 horas para el diagnóstico.

Los factores implicados en la fisiopatogenia del RGE son varios (tabla 2), y podemos agruparlos básicamente en:

| <b>Tabla 2 MECANISMOS FISIOPATOGÉNICOS DE LA ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO</b> |   |
|---|---|
| <b>Incompetencia de los mecanismos antirreflujo</b>                                     |   |
| EEI:  |   |
| · RTEEI<br>· Reflujo espontáneo por EEI hipotenso                                       | · Reflujo por aumento transitorio de la presión intraabdominal<br>· Relajaciones del esfínter asociadas a la deglución (solo en hernia hiatal o cirugía bariátrica) |
| Factores anatómicos:  |   |
| · Pliegues mucosos<br>· Integridad del ángulo de His                                    | · Compresión de los pilares diafragmáticos (ligamento frenoesofágico)<br>· Localización intraabdominal de parte del EEI   |
| <b>Alteraciones del aclaramiento esofágico</b>  |   |
| Peristalsis esofágica   |   |
| Salivación  |   |
| <b>Composición y volumen del contenido gástrico</b>                                     |   |
| Ácido (bolsillo ácido)  |   |
| Pepsina   |   |
| Bilis   |   |
| <b>Alteraciones de la resistencia mucosa esofágica</b>                                  |   |
| Barrera preepitelial:   |   |
| · Saliva  | · Moco  |
| Epitelio escamoso estratificado: espacios intercelulares dilatados                      |   |
| Defensa posepitelial  |   |
| · Flujo sanguíneo   | · Células inflamatorias   |
| <b>Aumento de la sensibilidad visceral</b>  |   |
| Hipersensibilidad al ácido (quimiorreceptores)  |   |
| Hipersensibilidad a la distensión (mecanorreceptores)                                   |   |

EEI: esfínter esofágico inferior; RTEEI: relajación transitoria del esfínter esofágico inferior.  
Fuente: elaboración propia.

## Incompetencia de los mecanismos antirreflujo

### Esfínter esofágico inferior

Es el más importante de los mecanismos antirreflujo. Su presión basal media es inferior en los sujetos con reflujo patológico respecto a la de los individuos sanos, aunque solo cuando es muy baja (inferior a 6 mmHg) tiene valor discriminatorio.

Los episodios de reflujo se deben a uno de los siguientes mecanismos: RTEEI, reflujo espontáneo a través de un EEI muy hipotenso, relajaciones del EEI asociadas a la deglución y aumento transitorio de la presión intraabdominal<sup>(56)</sup>.

El mecanismo de reflujo más frecuentemente implicado en la ERGE corresponde a los episodios de RTEEI durante períodos de presión normal del mismo. La definición de RTEEI está bien establecida: ocurre independientemente de la deglución, no está acompañada de peristalsis esofágica, se asocia a una inhibición de la contracción diafragmática y debe durar al menos 10 s<sup>(57)</sup>. El estímulo principal de las RTEEI es la distensión del estómago proximal a través de vías reflejas mediadas por el nervio vago<sup>(58)</sup>, y se han encontrado varios neurotransmisores y receptores involucrados en el control y la modulación de estas RTEEI, como el ácido  $\gamma$ -amino butírico, que estimula los receptores del ácido  $\gamma$ -amino butírico de tipo B en el tronco encefálico y en las vías aferentes vagales, el glutamato, que se une a los receptores metabotrópicos del glutamato-5 situados en el tronco encefálico, y los endocannabinoides, que se unen a los receptores cannabinoides de tipo 1 en el cerebro<sup>(59)</sup>.

Otros mecanismos de reflujo en los que el EEI tiene una participación decisiva aparecen cuando existe una hipotensión esfinteriana manifiesta. El reflujo puede estar provocado tanto por un aumento de la presión intraabdominal como por reflujo libre. En el primer caso raramente acontece cuando la presión del EEI es superior a 10 mmHg<sup>(60)</sup> y en el segundo caso no hay función esfinteriana, por lo que el contenido gástrico asciende libremente al esófago. Esto solo sucede cuando la presión del EEI es inferior a 4 mmHg, lo que se observa en pacientes con esclerodermia avanzada o tras miotomía en pacientes con acalasia.

### **Factores anatómicos**

Refuerzan la eficacia de los mecanismos antirreflujo del cardias. Incluyen elementos tales como los pliegues mucosos, la integridad del ángulo de His, la compresión de los pilares diafragmáticos (ligamento frenoesofágico) o la localización intraabdominal de parte del EEI. Todo ello tendría la función de un segundo esfínter extrínseco, que reforzaría la función del esfínter esofágico inferior intrínseco (EEIi).

La presencia de HH no es sinónimo de RGE, aunque su existencia puede alterar la función de los mecanismos antirreflujo, especialmente cuando la hernia es de gran tamaño. De hecho, mientras que en los pacientes sin HH los episodios de reflujo son debidos en el 90 % de los casos a RTEEI, en los pacientes

con HH los episodios de reflujo pueden suceder en el contexto de EEI hipotenso, aumento de la presión abdominal y relajaciones del EEI asociadas a la deglución<sup>(61)</sup>. Esto apoya la hipótesis de que la integridad funcional de la UGE depende de ambos esfínteres, tanto del EEIi como del extrínseco (factores anatómicos del hiato diafragmático)<sup>(56)</sup>. Así, para que haya reflujo patológico deben concurrir al menos dos alteraciones en la UGE. Por ejemplo, en los pacientes sin HH se requeriría una inhibición del EEIi y de la contracción diafragmática, como sucede en las RTEEI, mientras que los pacientes con HH, como ya tienen una alteración del funcionamiento del esfínter extrínseco, pueden presentar episodios de reflujo por la simple relajación del EEIi, incluso durante la deglución. De hecho, el reflujo asociado a la deglución se detecta tan solo en los pacientes con HH<sup>(62)</sup>, aunque también se ha detectado en pacientes sometidos a cirugía bariátrica.

## Alteración del aclaramiento esofágico

La capacidad del esófago de eliminar el material refluído es lo que conocemos como *aclaramiento esofágico*. Su retraso origina una mayor exposición de la mucosa esofágica al ácido. Esta mayor exposición se correlaciona con la gravedad de la esofagitis y la presencia de EB<sup>(63)</sup>.

Los dos mecanismos implicados en el aclaramiento esofágico son:

1. Peristalsis esofágica: el aclaramiento esofágico se inicia tras el episodio de reflujo con los movimientos peristálticos esofágicos, que empujan nuevamente todo el material refluído hacia el estómago, a lo que contribuye el efecto tamponador y de arrastre de la saliva deglutida. La peristalsis está inducida por mecanorreceptores situados en la pared esofágica que, al ser estimulados por el material refluído, provocan contracciones que ocluyen de forma anterógrada la luz esofágica. Es lo que se conoce como *peristalsis secundaria*, que, a diferencia de la peristalsis primaria, no está relacionada con la deglución<sup>(64)</sup>. Sospecharemos la existencia de un vaciamiento esofágico alterado si el paciente mejora sus síntomas de reflujo cuando se incorpora desde la posición de decúbito hasta la de bipedestación, ya que la gravedad ayuda al vaciamiento del esófago<sup>(65)</sup>. Las alteraciones de la peristalsis están relacionadas con la intensidad de la esofagitis, correlacionándose la exposición de la mucosa al ácido con el grado de ineffectividad de la peristalsis. Se considera que la peristalsis está alterada cuando las ondas presivas esofágicas medidas mediante manometría esofágica son inferiores a 30 mmHg<sup>(56)</sup>.

2. Saliva: contiene bicarbonato, que neutraliza el ácido refluído en el esófago, y factores de crecimiento, que favorecen la reparación y la defensa de la mucosa esofágica<sup>(66)</sup>. La reducción de la salivación se ha asociado con un aclaramiento esofágico más enlentecido, como sucede durante el sueño. En situaciones patológicas, como en pacientes con xerostomía (por ejemplo, por síndrome de Sjögren), este retraso en el aclaramiento se asocia con una mayor gravedad de la esofagitis<sup>(67)</sup>.

Un factor que puede dificultar el aclaramiento esofágico es la presencia de HH. Esta anomalía estructural facilita el retorno del material atrapado en el saco (rerreflujo) cuando aún no se ha completado el aclaramiento del episodio de reflujo previo. El evento está además facilitado por la relajación del EEI que ocurre durante las degluciones subsiguientes<sup>(64)</sup>.

## Composición y volumen del contenido gástrico

El jugo gástrico es una mezcla de ácido, bilis y enzimas digestivas. A pesar de que todos estos componentes pueden lesionar e irritar la mucosa esofágica, el ácido es el principal causante de la esofagitis y de los síntomas de reflujo. El tratamiento con IBP puede reducir la acidez del jugo gástrico, convirtiendo el RGE ácido en reflujo débilmente ácido, que a su vez también tiene capacidad de producir síntomas y lesiones en algunos pacientes<sup>(68)</sup>.

Recientemente se ha descrito que tras la ingesta existe una capa de ácido (bolsillo ácido [*acid pocket*]) que forma una bolsa por encima del bolo alimentario, situándose en condiciones normales justo por debajo de la UGE<sup>(69)</sup>. Esta bolsa de ácido se detecta tanto en sujetos sanos como en pacientes con ERGE, pero en los últimos es de mayor tamaño y su borde proximal está más próximo al EEI que en la población sana<sup>(70)</sup>.

La pepsina que se encuentra en el jugo gástrico también contribuye al daño mucoso; sin embargo, su efecto es mayor en un medio ácido porque la mayoría de pepsinas se inactivan con un pH entre 4,5 y 7<sup>(71)</sup>.

Los ácidos biliares pueden lesionar la mucosa esofágica. Normalmente no debería haber reflujo biliar en el esófago, pero en pacientes con dismotilidad antroduodenal podría observarse un aumento de bilis en el estómago, que a su vez podría formar parte del jugo gástrico refluído. El análisis de la asociación de reflujo ácido y biliar con las lesiones por ERGE apoya la hipótesis de que la presencia y la gravedad de la esofagitis dependen principalmente del reflujo ácido, mientras que la presencia de EB depende de la exposición al ácido y a la bilis<sup>(72)</sup>.

## Alteración de la resistencia mucosa esofágica

En el esófago sano los nociceptores de la mucosa están separados de las sustancias nocivas de la luz esofágica por una densa barrera de epitelio escamoso. En este epitelio las membranas apicales y los complejos de unión intercelular evitan la difusión del contenido luminal refluído y su penetración en la mucosa esofágica. Así, el riesgo de desarrollar daño mucoso, además de relacionarse con un aumento de la exposición al reflujo gástrico, depende de los mecanismos de defensa endógenos de la mucosa<sup>(73)</sup>. Estos mecanismos son:

- Barrera preepitelial: básicamente es la capacidad neutralizante del ácido por parte de la saliva y del moco. Esta protección es limitada porque el material refluído habitualmente tiene una alta carga de ácido clorhídrico, muy superior a la capacidad tamponadora de la mucosa<sup>(73)</sup>.
- Epitelio escamoso estratificado: las membranas celulares apicales junto a las uniones estrechas intercelulares bloquean de forma efectiva el paso del ácido clorhídrico y otros agentes nocivos al intersticio. El hallazgo típico histopatológico que se observa cuando se daña el epitelio se refiere a los espacios intercelulares dilatados, que se pueden observar en la mucosa tras su exposición al ácido, incluso cuando es débilmente ácido<sup>(74)</sup>. Además, se ha demostrado que esta alteración de la integridad de la mucosa se asocia con una sensibilidad a la perfusión de ácido y al desarrollo de síntomas de ERGE<sup>(75)</sup>.
- Defensa posepitelial: se inicia en la membrana basal celular con la presencia de una red capilar que aporta un abundante flujo vascular. La sangre contiene sustancias tamponadoras, oxígeno, células inflamatorias y fagocíticas y una vía de eliminación de los productos nocivos que pudieran encontrarse<sup>(73)</sup>.

Cuando el material refluído es capaz de sobrepasar los mecanismos defensivos de la mucosa, pueden aparecer cambios mucosos microscópicos y macroscópicos.

## Aumento de la sensibilidad visceral

La pirosis y la regurgitación son los principales motivos de consulta de los pacientes con ERGE. Ambos síntomas se relacionan con los episodios de reflujo de ácido hacia el esófago. Sin embargo, hay una mala correlación entre los episodios de reflujo y la intensidad de los síntomas. De hecho, en los pacientes con ERGE tan solo un 11 % de los episodios de reflujo son percibidos y los factores



que influyen en esta percepción son: un mayor descenso del pH, un mayor alcance proximal del material refluido, un nadir de pH más bajo, un mayor volumen de material refluido y un mayor tiempo de aclaramiento esofágico<sup>(76)</sup>.

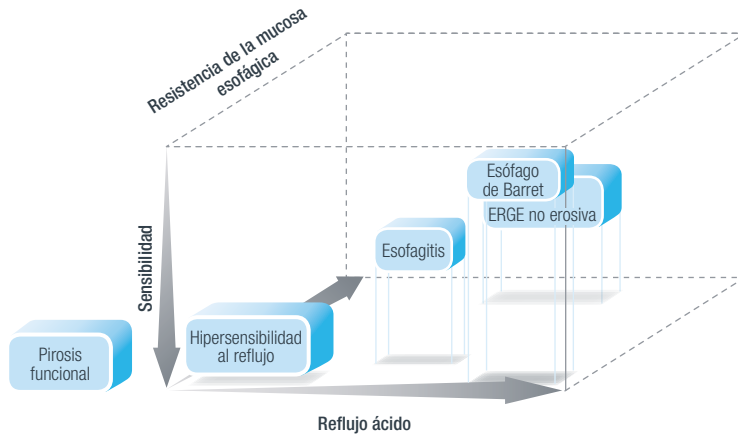
Uno de los factores que más puede influir en la percepción sintomática de los episodios de reflujo es la sensibilidad esofágica. En múltiples estudios se han identificado grupos de pacientes con una exposición esofágica al ácido cuantitativamente normal pero con una buena correlación entre los episodios de reflujo y la percepción de pirosis (detectados por pH-metría o impedanciometría). Estos pacientes, de acuerdo con los criterios de Roma IV, son diagnosticados de hipersensibilidad al reflujo, excluidos del concepto de ERGE y considerados en la actualidad como portadores de un trastorno funcional esofágico<sup>(3)</sup>. Sin embargo estas observaciones son también consistentes con el concepto de *hipersensibilidad esofágica*<sup>(77)</sup>. En el otro extremo se ha constatado que los pacientes con EB tienen una hiposensibilidad esofágica. En estos pacientes se ha demostrado que una determinada exposición al ácido tiene menos posibilidades de ser percibida en comparación con pacientes con ERGE sin EB<sup>(78)</sup>.

La hipersensibilidad al reflujo ácido es una de las causas de la baja respuesta terapéutica a la supresión del ácido en los pacientes con ERGE no erosiva y también, como hemos comentado anteriormente, el origen del síndrome de hipersensibilidad al reflujo. Por el contrario, la hiposensibilidad al reflujo se relaciona con el EB y paradójicamente también podría participar en la patogenia de la PF (caracterizada por una exposición al ácido normal y sin correlación entre los síntomas y los episodios de reflujo). Se ha observado que la instilación de ácido en el esófago es percibida más tardíamente en los pacientes con PF respecto a aquellos con ERGE no erosiva<sup>(3, 79)</sup> (figura 2).

La estimulación de los mecanorreceptores de la mucosa esofágica también puede contribuir a explicar los síntomas relacionados con el reflujo. Así, estudios realizados mediante distensión con balón demostraron que la distensión esofágica induce pirosis y que el esófago proximal es más sensible que el distal<sup>(56, 80)</sup>. Este mecanismo explicaría en parte el origen de los síntomas desencadenados por episodios de reflujo débilmente ácido o en pacientes que no responden al tratamiento antisecretor<sup>(77)</sup>.

La sensibilidad esofágica está determinada por la intensidad de la activación de los receptores sensoriales (químicos y mecánicos) de la mucosa esofágica y por su procesamiento en el sistema nervioso central, que puede tanto ampliar como suprimir la señal aferente que está siendo transmitida a las áreas corticales implicadas en la percepción<sup>(81)</sup>. Estos mecanismos, tanto periféricos como

Figura 2



Representación esquemática de los principales mecanismos en la génesis de las distintas manifestaciones de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) y los trastornos funcionales esofágicos relacionados: en la esofagitis el reflujo ácido produce síntomas (sensibilidad normal) y lesiones (resistencia mucosa normal). En la ERGE no erosiva existe reflujo ácido, que ocasiona síntomas, pero al tener una mayor resistencia de la mucosa, no aparecen las lesiones. En el esófago de Barrett confluye un aumento del reflujo con una disminución de la sensibilidad esofágica. En la hipersensibilidad al reflujo se constata la ausencia de reflujo patológico, pero el paciente percibe los escasos episodios por una marcada hipersensibilidad esofágica. Finalmente, la pirosis funcional tiene un evidente aumento de la sensibilidad esofágica, aunque no hay relación con el reflujo.

Fuente: elaboración propia.

centrales, pueden incrementar la transmisión de la señal producida por los estímulos esofágicos y por ello han estado implicados en la patogénesis de la hipersensibilidad esofágica.

A nivel central el procesamiento de la señal aferente puede regularse por factores como el estrés, la ansiedad o las alteraciones de la personalidad<sup>(81)</sup>. Así, la mayoría de los pacientes refieren que el estrés les provoca una exacerbación de sus síntomas<sup>(82)</sup>. Por otra parte, las alteraciones psicológicas, como la depresión y especialmente la ansiedad, son frecuentes en pacientes con ERGE, y esto les comporta una mayor afectación por los síntomas y una menor calidad de vida relacionada con la salud comparada con la de pacientes con ERGE con los mismos parámetros de reflujo pero sin comorbilidades psicológicas asociadas<sup>(83)</sup>.

## Fisiopatología del síndrome del dolor torácico por reflujo

El síndrome del dolor torácico por reflujo (SDTr) es un cuadro recidivante, indistinguible del dolor de isquemia miocárdica, en el que para el diagnóstico

debe excluirse de una forma razonable una causa cardíaca. La causa más frecuente del dolor torácico no cardíaco es la ERGE. De hecho, en estudios con pH-metría realizada a estos pacientes se ha detectado reflujo patológico en casi la mitad de los casos<sup>(84)</sup>. Pese a ello, los sujetos afectados de SDTr presentan menos lesiones en la mucosa esofágica que los pacientes con ERGE típica<sup>(85)</sup> y en los primeros se ha podido demostrar una hipersensibilidad esofágica tanto química (reflujo ácido) como, especialmente, mecánica (distensión). Los estudios realizados con distensión con globo demuestran que los pacientes con SDTr presentan dolor a la distensión a volúmenes inferiores de los que precisan voluntarios sanos y que además el dolor es similar al que presentan de forma habitual<sup>(86, 87)</sup>. Además, se ha demostrado que el ácido reduce el umbral del dolor a la distensión con globo, de forma que pacientes con dolor torácico que no tuvieron síntomas con la infusión de ácido aislada o con la distensión con globo aislada presentaron síntomas cuando se aplicaban ambos estímulos simultáneamente<sup>(88)</sup>. Como en otros pacientes con hipersensibilidad esofágica, es común la presencia de comorbilidad psicológica, especialmente ansiedad o depresión<sup>(89)</sup>.

El lector puede complementar el conocimiento de las bases fisiopatológicas del SDTr revisando los mecanismos de producción del dolor torácico que se describen en el capítulo siguiente.

## MECANISMOS PATOGENÉTICOS IMPLICADOS EN LAS MANIFESTACIONES EXTRAESOFÁGICAS

Como ya hemos comentado, la exposición del esófago al material refluído en la ERGE puede provocar síntomas (pirosis, regurgitación y dolor torácico) y lesiones (esofagitis por reflujo, estenosis y EB). Sin embargo, la ERGE también ha estado implicada en la patogénesis de varios síndromes que afectan al oído, la nariz, la garganta, los dientes y los pulmones<sup>(90)</sup>. Es lo que se ha denominado *manifestaciones extraesofágicas* de la ERGE. Estas se han agrupado en dos grupos<sup>(1)</sup>:

1. Síndromes con asociación con la ERGE establecida: tos, laringitis, asma y erosiones dentales.
2. Síndromes con asociación con la ERGE propuesta: faringitis, sinusitis, fibrosis pulmonar idiopática y otitis recidivante.

La relación entre síndromes extraesofágicos y ERGE cumple cuatro puntos clave<sup>(4)</sup>:

1. Existencia de una asociación entre la ERGE y cualquiera de estos síndromes.
2. Estos síndromes raramente aparecen aislados, sin síntomas de reflujo típicos.
3. Estos síndromes son habitualmente multifactoriales, siendo la ERGE uno de los múltiples factores potencialmente agravantes.
4. Los datos que apoyan el efecto beneficioso de la terapia antirreflujo en estos síndromes habitualmente son escasos.

Se han propuesto dos mecanismos fisiopatológicos para explicar la génesis de las manifestaciones extraesofágicas<sup>(91)</sup>:

1. Teoría del reflujo: el principal mecanismo sería el daño directo del reflujo en las estructuras orofaríngeas o traqueobronquiales. Esto supone que el material refluido es capaz de romper la barrera que proporciona el esfínter esofágico superior (EES), alcanzando tejidos más susceptibles que el esófago a sufrir daño por el reflujo ácido, por ejemplo, la laringe, y que también puede ser capaz de provocar microaspiraciones que pueden dañar el epitelio respiratorio.
2. Teoría del reflejo: el principal mecanismo sería indirecto, a través de la estimulación en el esófago distal por parte del material refluido de terminaciones nerviosas, que estimularían vías reflejas vagovagales, que a su vez provocarían cambios y complicaciones en segmentos extraesofágicos: broncoconstricción, tos, alteraciones de la sensibilidad o reactividad de las vías aéreas superiores.

La participación potencial de estos mecanismos en cada una de las manifestaciones se describe de forma más detallada en el capítulo siguiente.

## PUNTOS CLAVE

1. El mecanismo de reflujo más frecuentemente implicado en la ERGE se refiere a los episodios de RTEEI. La hipotonía esfinteriana solo discrimina entre pacientes con y sin ERGE cuando es inferior a 6 mmHg.
2. La integridad funcional de la UGE depende de ambos esfínteres, intrínseco y extrínseco. Para que haya reflujo patológico deben concurrir al menos dos alteraciones en la UGE.

- 3.** En los pacientes sin HH los episodios de reflujo son debidos en el 90 % de los casos a RTEEL. Aquellos con HH pueden presentar episodios de reflujo posdeglutorio.
- 4.** La exposición esofágica al ácido se correlaciona con la presencia y gravedad de la esofagitis y, asociado a bilis, con la concurrencia de EB. Los mecanismos implicados en el aclaramiento son la peristalsis esofágica y el efecto neutralizante de la saliva.
- 5.** En los pacientes con ERGE el bolsillo ácido gástrico es de mayor tamaño y su borde proximal está más próximo al EEI que en la población sana.
- 6.** El riesgo de desarrollar daño mucoso, además de relacionarse con un aumento de la exposición al reflujo, depende de mecanismos de defensa endógenos.
- 7.** La correlación entre episodios de reflujo e intensidad de síntomas es escasa. Influyen en esta percepción: descenso y nadir del pH, alcance proximal y volumen del material refluido, tiempo de aclaramiento y sensibilidad esofágica (aumentada en la hipersensibilidad al reflujo y disminuida en el EB).
- 8.** En los pacientes con SDTr se ha demostrado una hipersensibilidad esofágica tanto química como, especialmente, mecánica.
- 9.** Las manifestaciones extraesofágicas de la ERGE se han explicado mediante dos teorías: reflujo (daño directo del ácido en la mucosa ORL y traqueo-bronquial) y reflejo (estímulo de las vías reflejas vagovagales).



## OBJETIVOS

1. Describir y aprender a reconocer las manifestaciones clínicas del reflujo, tanto los síntomas típicos como los síntomas atípicos.
2. Revisar los mecanismos por los que se producen los diferentes síntomas.
3. Conocer la actuación diagnóstica ante un paciente que se presenta con estos síntomas.

El *RGE* se define como el paso del contenido gástrico a través del cardias hacia el esófago. Es un fenómeno fisiológico que se produce a diario en todos los individuos y que debe diferenciarse de la *ERGE*, que se define como todos aquellos síntomas y signos que se producen a causa del contacto excesivo del contenido gástrico con la mucosa esofágica<sup>(1)</sup>. Los síntomas principales de la *ERGE* son la pirosis retroesternal y la regurgitación ácida, que característicamente mejoran con la ingesta de antiácidos o antisecretores. Sin embargo, hay pacientes que presentan síntomas atípicos o poco característicos, como el dolor torácico de origen no cardiológico, la disfonía y la tos crónica. La clasificación de Montreal (ver capítulo 1) se ha desarrollado para dividir la *ERGE* en función de variables como la presencia o no de afectación esofágica, la evidencia de lesión mucosa y la existencia de asociación bien establecida o solo propuesta con el reflujo<sup>(1)</sup>. Si bien esta clasificación ha sido controvertida, cubre de forma bastante extensa la mayor parte del espectro de la *ERGE* tal y como la conocemos en la actualidad. En el presente capítulo repasaremos las manifestaciones clínicas del reflujo, comenzando por las más típicas y terminando por aquellas en las que se ha sugerido asociación pero sin que esté completamente establecida.

## SÍNDROME TÍPICO

Se caracteriza por la sensación de pirosis retroesternal, asociada o no a regurgitación. La pirosis se describe por el paciente como una sensación de ardor o de

fuego por detrás del pecho<sup>(92, 93)</sup>. En ocasiones el paciente describe cómo esta sensación asciende desde el epigastrio por detrás del esternón. Si el reflujo asciende y sobrepasa el EES, penetra en la faringe y la cavidad oral, produciéndose la regurgitación. La regurgitación asociada al reflujo es característicamente de sabor ácido, lo que la distingue de la regurgitación asociada a obstrucción esofágica, que suele tener el mismo sabor que el de los alimentos ingeridos.

Estos síntomas son los que se utilizan en la mayoría de estudios epidemiológicos sobre la prevalencia del reflujo. Es decir: en realidad estos estudios miden la prevalencia de la pirosis y la regurgitación en la población. En España se ha descrito que aproximadamente 1 de cada 3 personas padecen pirosis y más de 1 de cada 10, regurgitación ácida de forma habitual<sup>(94)</sup>. Característicamente estos síntomas suelen ceder cuando el paciente bebe agua o toma un antiácido y se agravan al echarse en supino o al hacer ejercicio físico o movimientos que incrementan la prensa abdominal. La tabla 3 muestra factores considerados tradicionalmente como favorecedores de la pirosis y la regurgitación, aunque en algunos casos con evidencia débil o contradictoria de su asociación con la ERGE (ver capítulo 2).

**Tabla 3 FACTORES CON POSIBLE PAPEL FAVORECEDOR DE LA PIROSIS Y LA REGURGITACIÓN**

|  |   |
|--|---|
| · Alimentos: grasas y xantinas (cafeína, teína, cacao) | · Ropa apretada                               |
| · Bebidas cítricas y carbonatadas                      | · Agacharse e incrementar la prensa abdominal |
| · Alcohol  | · Obesidad                                    |
| · Tabaco   | · Acostarse después de comer                  |

Fuente: Serra Pueyo J. Puesta al día en el reflujo gastroesofágico. *Gastroenterol Hepatol*. 2014;37(2):73-82.

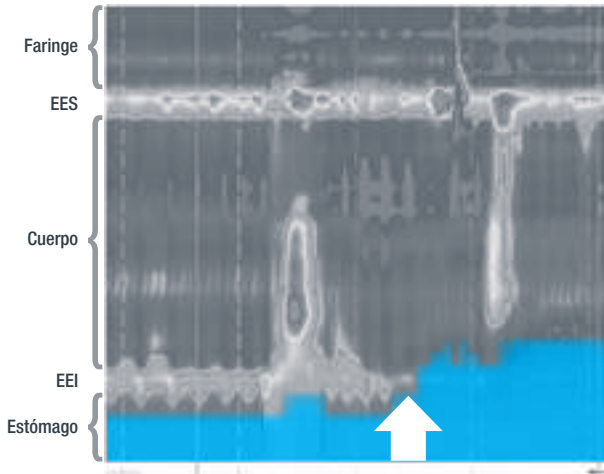
## Mecanismo de producción de los síntomas

El epitelio esofágico consiste en un epitelio escamoso, similar al epitelio de la piel, que al igual que la piel, es muy vulnerable a la acción del ácido y de la pepsina gástricos. Por ello, en condiciones de reposo está fuertemente protegido por dos barreras creadas por el EES en el extremo proximal y el EEI en el extremo distal del esófago (figura 3). Cuando la acción de esta barrera falla, por ejemplo porque ocurre una RTEEI, se produce el paso del contenido del estómago hacia el esófago, lo que conocemos como *RGE*<sup>(95)</sup>. El contacto del ácido y la pepsina con el epitelio escamoso del esófago producirá la pérdida de las uniones intercelulares del epitelio, con la consiguiente pérdida de su impermeabilidad. Esto facilitará el paso del ácido y la pepsina a través de los espacios intercelulares al espacio submucoso, donde este se pondrá en contacto con las terminales nerviosas que transmitirán impulsos al sistema nervioso central,



generándose la percepción consciente de síntomas (figura 4)<sup>(96)</sup>. La activación de los receptores químicos del espacio submucoso producirá predominantemente la sensación de pirosis característica del RGE.

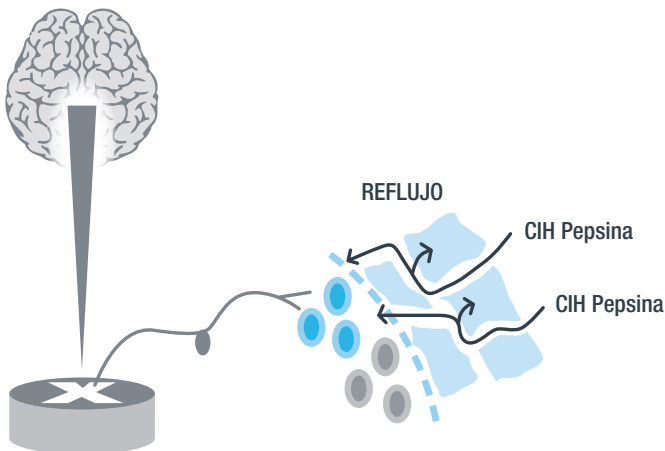
**Figura 3** MANOMETRÍA ESOFÁGICA CON IMPEDANCIA



Se observan dos barreras protectoras de alta presión correspondientes a los esfínteres esofágicos superior e inferior, que aíslan el epitelio esofágico de la faringe y del estómago. Cuando se produce una relajación espontánea del esfínter esofágico inferior (flecha), el contenido gástrico (color azul) penetra en el cuerpo del esófago produciéndose reflujo gastroesofágico.

Fuente: elaboración propia.

**Figura 4** MECANISMO DE PRODUCCIÓN DE LA PIROSIS



El contacto del ácido y la pepsina con el epitelio escamoso del esófago produce la pérdida de las uniones intercelulares, lo que permite el paso del contenido gástrico al espacio intercelular y subepitelial; se genera una reacción inflamatoria y se activan las terminales nerviosas aferentes, originándose la sensación consciente de pirosis retroesternal.

Fuente: elaboración propia.

## SÍNDROME DEL DOLOR TORÁCICO POR REFLUJO

El dolor torácico de origen no cardiológico es un síntoma frecuente; se calcula una prevalencia anual del 25 % en la población general<sup>(84)</sup>. Puede tener diferentes orígenes, que incluyen tanto causas esofágicas como extraesofágicas. Entre las últimas se incluyen trastornos musculoesqueléticos, enfermedades pulmonares y pleurales, enfermedades del mediastino o herpes zóster<sup>(84)</sup>. Las causas esofágicas de dolor torácico incluyen el RGE, la hipersensibilidad esofágica, las alteraciones de la motilidad del esófago y el dolor torácico funcional. Diferentes estudios realizados en pacientes con dolor torácico no cardiológico incluyendo endoscopia, manometría esofágica y pH-metría de 24 horas han constatado que, de todas estas causas, el RGE es la causa más frecuente del dolor torácico de origen no cardiológico<sup>(84, 97)</sup>. Se estima que en el 30-60 % de los pacientes que presentan dolor torácico de origen no cardiológico este tiene su origen en el reflujo<sup>(97)</sup>. Asimismo, diferentes estudios han constatado la desaparición del dolor torácico cuando estos pacientes son tratados con fármacos antisecretores. Un metaanálisis publicado por George et al. concluye que un 52-95 % de los pacientes que recibieron omeprazol mejoraron o resolvieron el dolor torácico frente a un 10-50 % de los tratados con placebo<sup>(97)</sup>.

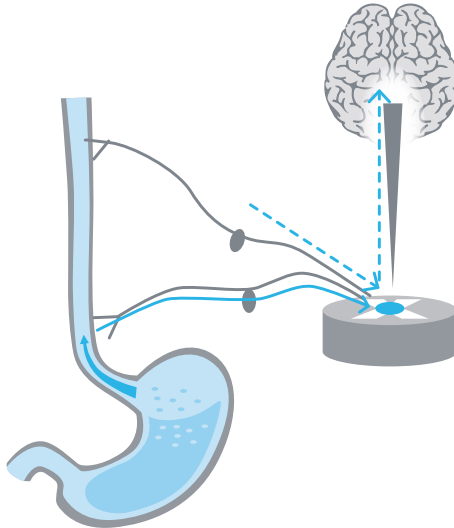
Las características clínicas del dolor torácico producido por el reflujo son similares a las del dolor torácico de origen isquémico, por lo que estos pacientes acudirán de forma reiterada a urgencias por sospechar padecer un dolor de tipo anginoso. Como consecuencia de ello, los gastos generados por estos pacientes son muy elevados: se estima que el dolor torácico no cardiológico genera unos gastos anuales de 8 billones de dólares en EE.UU.<sup>(84)</sup>.

### Mecanismo de producción del dolor torácico por reflujo

Hemos descrito cómo la presencia de ácido en el epitelio esofágico induce la pérdida de las uniones intercelulares del epitelio escamoso del esófago, favoreciendo la penetración del ácido al espacio subepitelial. Se especula con que el contacto del ácido con las terminales sensoriales podría activar directamente nociceptores que transmitirían sensación de dolor. Además, la presencia de ácido genera una reacción inflamatoria subepitelial que también podría inducir dolor local<sup>(96)</sup>. Otro fenómeno que se ha descrito en el esófago y que podría generar dolor es el de la sensibilización<sup>(98)</sup>. Se ha observado que la activación de las terminales sensoriales por el ácido y la pepsina de origen gástrico sensibilizan las interneuronas situadas en la médula espinal; estas se convierten en más sensibles, es decir, reducen su umbral de excitación, de manera que nuevos

estímulos generados en la misma área del esófago, pero también estímulos generados en áreas adyacentes, serán capaces de activar estas interneuronas y generar la sensación de dolor torácico (figura 5). Si esta hiperexcitabilidad se perpetúa se puede desarrollar un síndrome de dolor torácico crónico que, aunque pueda tener su origen en el RGE, una vez establecida la sensibilización central, puede generalizarse a otro tipo de estímulos<sup>(98, 99)</sup>.

**Figura 5** MECANISMO DE PRODUCCIÓN DE LA SENSIBILIDAD CENTRAL



La activación de las terminales aferentes del esófago distal por acción del ácido refluído (líneas sólidas) crea un foco de hiperexcitabilidad en las interneuronas de la médula espinal, de forma que la información que transmiten aferentes de otros segmentos del esófago no expuestos al ácido (líneas punteadas) pero que convergen en los mismos segmentos medulares es amplificada y percibida como dolorosa. Fuente: elaboración propia.

## SÍNTOMAS EXTRAESOFÁGICOS

### Síndrome de la tos por reflujo

Se calcula que el RGE puede ser la causa de tos crónica en aproximadamente un 20 % de los casos<sup>(100)</sup>. En un estudio realizado en 78 pacientes con tos crónica se evaluó la asociación del RGE, registrado mediante pH-impedanciometría de 24 horas, con la tos, registrada durante la prueba mediante un sistema automático de registro de señales acústicas obtenidas mediante un micrófono. En este estudio el 70 % de los pacientes mostraron una asociación de la tos con el reflujo: el 48 % de los pacientes tenían tos precedida por reflujo, el 56 % tenían reflujo precedido por tos y el 32 % ambas asociaciones. Sin

embargo, no hubo diferencias entre la magnitud del RGE y la prevalencia de enfermedad erosiva o de causas extraesofágicas de tos entre los pacientes con una asociación positiva y aquellos con una asociación negativa<sup>(101)</sup>. Asimismo, la mayoría de estudios controlados con placebo no han mostrado beneficio del tratamiento de primera línea con IBP en pacientes con tos crónica, por lo que se aconseja realizar un estudio con pH-metría de 24 horas sin tratamiento antes de indicar tratamiento antisecretor a estos pacientes<sup>(102, 103)</sup>.

### **Mecanismo de producción de la tos**

Como se ha expuesto en el capítulo 3, el RGE puede producir tos por dos mecanismos diferentes: como consecuencia de microaspiraciones de ácido refluído o como consecuencia de un reflejo esofagobronquial inducido por el reflujo ácido<sup>(104)</sup>. Respecto al primer mecanismo la evidencia es baja. Estudios de pH-metría o pH-impedanciometría no han demostrado una mayor prevalencia de reflujo laringoesofágico en los pacientes con tos crónica. Tampoco se ha demostrado que estos pacientes tengan mayores concentraciones de pepsina en lavados bronquiales. Sin embargo, esto no excluye que pequeñas microaspiraciones puedan ser causa de reflujo en estos pacientes. Mayor evidencia existe sobre la activación del reflejo vagal esofagobronquial como causa de tos crónica. Se ha publicado que la infusión de ácido en el esófago distal induce tos en pacientes con tos crónica pero no en controles sanos<sup>(105)</sup>; asimismo, el reflejo de la tos inducido por inhalación de capsaicina está exacerbado durante la infusión de ácido en el esófago de pacientes asmáticos con reflujo y tos crónica, un mecanismo que no se observa en los pacientes con reflujo sin asma o en sujetos sanos<sup>(106)</sup>.

### **Síndrome del asma por reflujo**

Asma y RGE coexisten con frecuencia. Estudios con pH-metría de 24 horas han mostrado que el 32-84 % de los pacientes asmáticos tienen RGE patológico<sup>(107)</sup>. Sin embargo, esto no implica una relación causal entre el reflujo y el asma. Como hemos visto en el apartado anterior, los pacientes asmáticos tienen exacerbado el reflejo vagal esofagobronquial<sup>(106)</sup>, y microaspiraciones de contenido gástrico podrían también inducir broncoconstricción en estos pacientes. Por otro lado, el asma también podría favorecer el reflujo por varias causas: durante la respiración forzada el descenso diafragmático con hiperinflación torácica produce cambios en el gradiente de presión abdominotorácico que favorecerían el reflujo<sup>(108)</sup>; por otro lado, los fármacos broncodilatadores, como los betaagonistas o la teofilina y otras xantinas, disminuyen el tono del EEI<sup>(109)</sup>. Sin embargo, a pesar de la fre-

cuenta asociación entre asma y RGE, los ensayos clínicos controlados que estudian el efecto de los IBP sobre el asma no han demostrado una eficacia superior al placebo. Así, en un estudio en 402 pacientes con asma bronquial de difícil control que no tenían síntomas típicos de reflujo, el tratamiento con esomeprazol 40 mg 2 veces/día durante 24 semanas no fue superior al placebo en el control de las crisis asmáticas<sup>(107)</sup>. Por este motivo, antes de considerar que un paciente padece asma a causa de RGE o de realizar un intento empírico de tratamiento con IBP, se aconseja realizar un estudio con pH-metría de 24 horas sin tratamiento antisecretores. Si muestra reflujo patológico, se prescribirá tratamiento con IBP a dosis dobles durante 3 meses. La resolución de los síntomas respiratorios tras el tratamiento confirmará la asociación causal<sup>(102)</sup>.

## Síndrome de la laringitis por reflujo

La laringitis es un diagnóstico realizado mediante laringoscopia, en la que se observa una inflamación de la laringe. Aunque frecuentemente relacionado con el reflujo, menos del 40 % de estos pacientes mostrarán un RGE patológico durante la pH-metría de 24 horas<sup>(110)</sup>. Además, debido a que los síntomas asociados a la laringitis son crónicos, la pH-metría no puede mostrar una asociación entre el reflujo y los síntomas, como sí ocurre en el caso de la pirosis o la tos. Se han publicado varios metaanálisis que analizan los ensayos clínicos controlados que estudiaron el efecto del tratamiento con IBP sobre los síntomas laríngeos<sup>(111, 112)</sup> y todos han llegado a la conclusión de que, aunque en algunos estudios puede mostrarse algún beneficio del tratamiento, no existe ninguna diferencia significativa entre el tratamiento activo y el grupo placebo. Por ello, si bien puede intentarse un tratamiento empírico en estos pacientes, en ausencia de síntomas típicos de reflujo es aconsejable un estudio con pH-metría sin tratamiento antisecretores antes de iniciar un tratamiento empírico con IBP<sup>(103)</sup>.

## Otras entidades clínicas relacionadas con el reflujo

### Erosiones dentales

Estudios prospectivos realizados en grupos de pacientes con o sin síntomas típicos de reflujo han hallado una mayor prevalencia de erosiones dentales en los pacientes con reflujo. Así, Muñoz et al. estudiaron a 253 pacientes divididos en 183 con reflujo y 72 controles y hallaron que la prevalencia de erosiones dentales en el grupo con reflujo fue del 47 frente al 12 % en el grupo sin reflujo<sup>(113)</sup>. Resultados similares se han obtenido en otros estudios<sup>(114)</sup>.

## **Faringitis, sinusitis, fibrosis pulmonar idiopática y otitis media recidivante**

Como habrá podido observar el lector, a medida que nos vamos apartando de los síntomas típicos del reflujo, la calidad de la evidencia de una relación causal entre los síntomas y el RGE va disminuyendo. Esto aplica para síntomas como la faringitis, sinusitis, fibrosis pulmonar idiopática o la otitis media recidivante. Estudios epidemiológicos han mostrado un OR de 1,6 (1,51-1,7), esto es ligeramente aumentado, de padecer sinusitis en militares estadounidenses afectados de reflujo, e incrementos de riesgo parecidos se han encontrado para la fibrosis pulmonar idiopática<sup>(115-117)</sup>. Basándose en estos datos, el consenso de Montreal ha propuesto estos trastornos como posiblemente asociados al RGE, pero sin que exista evidencia de alta calidad que soporte esta asociación causal<sup>(1)</sup>.

## **CONCLUSIONES**

El RGE es un trastorno muy frecuente que clínicamente se caracteriza por la presencia de pirosis y regurgitación, que suelen ceder al tomar antiácidos. Además de estos síntomas típicos, muchos pacientes pueden presentarse con síntomas atípicos del reflujo, entre los cuales destaca el dolor torácico, siendo el RGE la causa más frecuente de dolor torácico de origen no cardiológico. Sin embargo, la respuesta al tratamiento antisecretores en pacientes que presentan dolor torácico como único síntoma de reflujo no es muy buena y en aquellos que presentan síntomas atípicos respiratorios u otorrinolaringológicos aislados la asociación con el reflujo es aún menor, por lo que en estos grupos se recomienda realizar un estudio con pH-metría de 24 horas para certificar la presencia de reflujo antes de indicar un tratamiento antisecretores que, aplicado como primera opción, resultará poco efectivo.

## **PUNTOS CLAVE**

- 1.** El síndrome típico se define por la presencia de pirosis y/o regurgitación ácida. Se origina por el estímulo del ácido de los receptores químicos submucosos.
- 2.** El RGE es la causa más frecuente de dolor torácico de origen no cardiológico. Se ha explicado por la activación por ácido de nociceptores, la reacción inflamatoria subepitelial y el fenómeno de sensibilización de las interneuronas en la médula espinal.

- 3.** El tratamiento de primera línea con IBP en pacientes con tos crónica o asma no ha demostrado claro beneficio, por lo que se aconseja realizar un estudio con pH-metría de 24 horas sin tratamiento antisecretor antes de indicar esta terapia. Su vinculación con el reflujo se explica por la posibilidad de microaspiraciones del contenido gástrico refluído y por activación del reflejo vagal esofagobronquial.
- 4.** El tratamiento con IBP tampoco ha demostrado beneficios globales en pacientes con síntomas laríngeos, por lo que en ausencia de síntomas típicos asociados se recomienda iniciar la evaluación mediante pH-metría sin tratamiento antisecretor.
- 5.** La calidad de la evidencia que vincula faringitis, sinusitis, fibrosis pulmonar idiopática y otitis media recidivante con el reflujo es escasa y su asociación causal controvertida.





Dres. Marianne Murzi-Pulgar y Carlos Guarner-Argente

## OBJETIVOS

1. Conocer la evolución natural de la ERGE y describir sus posibles complicaciones.
2. Definir el manejo diagnóstico y terapéutico del EB.

## EVOLUCIÓN ESPERADA DE LA ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO

La ERGE debe ser considerada una patología crónica, de curso benigno, que presenta síntomas episódicos de intensidad variable y períodos intermitentes de remisión<sup>(118)</sup>. Se trata también de una enfermedad frecuente, con una prevalencia mundial estimada entre el 7,4 y el 22,1 %<sup>(9)</sup>, pero en la mayoría de los casos no se asocia a un aumento de la morbimortalidad respecto a la población general<sup>(119)</sup>. Según los hallazgos de la endoscopia se pueden distinguir dos fenotipos: la ERGE no erosiva y la esofagitis. La primera se define como aquella en la cual los pacientes presentan clínica típica de reflujo pero no se evidencian lesiones de la mucosa en la endoscopia. La segunda se define por la presencia de lesiones de la mucosa objetivadas durante la endoscopia. Algunos autores consideran el EB un tercer fenotipo de la ERGE.

Su historia natural ha generado muchas controversias. Se han planteado diversas hipótesis respecto a su evolución. Para ciertos investigadores la ERGE es una enfermedad continua y progresiva en la cual el paciente avanza por diferentes fases de la enfermedad a lo largo del tiempo. En cambio, otros expertos sostienen que se trata de una enfermedad categórica que presenta los tres fenotipos: enfermedad por reflujo no erosiva, esofagitis y EB. Estos fenotipos, aunque relacionados, se mantendrían estables a lo largo de la evolución de la enfermedad y sería inusual el cambio hacia otro fenotipo<sup>(120)</sup>.

Los estudios sobre la historia natural de esta enfermedad son escasos y principalmente retrospectivos, por lo que su interpretación es compleja. Una revi-

sión sistemática realizada por Fullard et al.<sup>(121)</sup> en 2006 reportó que las tasas de progresión anual de ERGE no erosiva a esofagitis oscilaban entre el 0 y el 30 %, mientras que anualmente alrededor del 1-22 % de los pacientes con esofagitis erosiva leve evolucionan a una forma más grave y entre el 1 y el 13 % de los pacientes con esofagitis erosiva desarrollan EB cada año.

En 2012 Malfertheiner et al.<sup>(122)</sup> publicaron resultados de un estudio prospectivo multicéntrico en una cohorte de casi 3000 pacientes de Alemania, Austria y Suiza que analizaba la evolución de la ERGE dependiendo de la forma inicial de presentación y tras el tratamiento adecuado de dicha forma al diagnóstico. Los pacientes en el estudio fueron seguidos prospectivamente durante 5 años. Tras la fase inicial, donde se trató con esomeprazol durante 4 semanas la ERGE no erosiva y durante 8 semanas la esofagitis, el tratamiento quedó a criterio del médico, es decir, los pacientes podían ser tratados con IBP, antagonistas de receptores de histamina 2 (anti-H<sub>2</sub>) o antiácidos, de forma regular o a demanda. A todos se les realizó una endoscopia con biopsia al final del seguimiento. La mayoría de los pacientes permanecieron estables o mostraron una mejoría en su esofagitis. El 5,9 % de los pacientes con ERGE no erosiva, el 12,1 % de los pacientes con esofagitis de grados A-B de la clasificación de Los Ángeles y el 19,7 % de los pacientes con esofagitis de grados C-D, en los que no se registró EB al inicio del estudio, progresaron a EB a los 5 años.

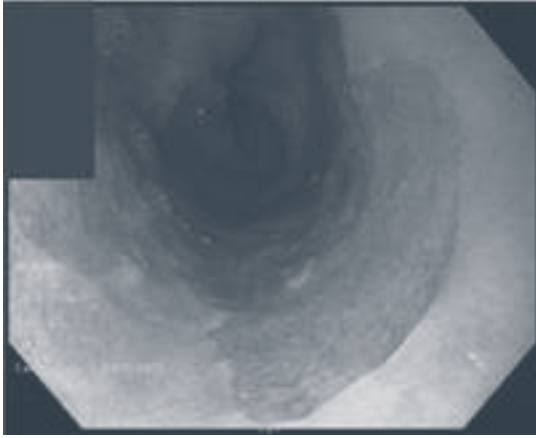
A la vista de lo expuesto, y aunque en los estudios publicados existen datos discordantes, parece que la mayor parte de los pacientes sin esofagitis en el momento del diagnóstico no la desarrollarán en su evolución, pocos de los que presentan lesiones empeorarán con el paso del tiempo y una parte sustancial de los que presentan lesiones al inicio del cuadro regresarán hacia formas no erosivas. Sin embargo, en un porcentaje de los casos, que varía según diferentes estudios (0-25 %) y en relación con el fenotipo con el que debuta la enfermedad, se produce una progresión y pueden surgir complicaciones<sup>(123)</sup>.

## ESÓFAGO DE BARRETT

### Definición y riesgos

El EB se define como la presencia de al menos 1 cm de epitelio con metaplasia intestinal (MI) en sustitución del epitelio escamoso del esófago, evidenciado por endoscopia y confirmado por biopsias<sup>(124)</sup> (figura 6). La evolución a EB es la complicación más relevante en pacientes con ERGE. Su importancia se

Figura 6 ESÓFAGO DE BARRETT



Fuente: archivo propio del autor.

basa en su potencial de degeneración, con un riesgo global estimado de transformación a adenocarcinoma esofágico (ACE) entre un 0,5 y un 1 %/año, aunque un estudio de cohortes con más de 11 000 pacientes y seguimiento medio de 5,2 años describió un riesgo muy inferior, de 0,12 %/año<sup>(125)</sup>. Por ello, el EB se considera una entidad premaligna. Sin embargo, el riesgo de progresión del EB no es igual en todos los pacientes y se ha relacionado principalmente con el grado de displasia observado en las biopsias. Así, en pacientes con EB sin displasia el riesgo de progresión a cáncer se ha estimado en un 0,33 %/año<sup>(126)</sup>, mientras que en pacientes con displasia de alto grado (DAG) el riesgo de progresión a neoplasia aumenta hasta el 7 % anual<sup>(124, 127)</sup>.

El principal factor de riesgo descrito para el desarrollo del EB es la ERGE crónica<sup>(124)</sup>. Se ha detectado EB en alrededor del 15 % de los pacientes con ERGE crónica<sup>(128)</sup>, mientras que estudios europeos en población general estiman una prevalencia del 1-2 %<sup>(11, 129)</sup>. En un estudio realizado en Suecia los sujetos con el ERGE sintomática tenían una prevalencia de EB del 2,3 % en comparación con 1,4 % en individuos asintomáticos; sin embargo también estimaron que hasta un 40 % de casos de ACE se desarrollan en pacientes sin síntomas de reflujo<sup>(129)</sup>. Otros factores de riesgo para el desarrollo de EB son la edad superior a 50 años, el sexo masculino, el hábito tabáquico, la obesidad central y la etnia caucásica<sup>(124)</sup>.

## Estudio del esófago de Barrett

La detección en estadios malignos iniciales o premalignos es deseable ya que las posibilidades de curación del ACE son mucho mayores si se logra la resección completa del tumor. Por este motivo, los pacientes con EB se controlan periódicamente con endoscopia y obtención de biopsias con el objetivo de detectar la presencia de displasia en fases precoces. Para el estudio del EB las guías recomiendan el uso de endoscopios de alta definición y una correcta limpieza de la zona previa a la inspección de la mucosa<sup>(124, 130, 131)</sup>. Se recomienda además prestar especial atención a la zona del cardias incorporando la vista por retroversión de la UGE<sup>(124)</sup>. La exploración debe realizarse en un tiempo adecuado dado que se ha descrito correlación directa entre el tiempo de exploración y el aumento en la tasa de detección de lesiones con DAG y ACE. Actualmente se recomienda un mínimo de 1 minuto/cm de EB<sup>(132)</sup>. Según el protocolo de Seattle, se deben tomar biopsias de todas las anomalías visibles de la mucosa y biopsias aleatorias cada 2 cm en los cuatro cuadrantes esofágicos dentro del segmento de EB. El muestreo debe iniciarse en la UGE, comenzando desde el extremo superior de los pliegues gástricos. Las biopsias de cada nivel se deben recolectar y presentar al patólogo en un recipiente separado<sup>(124, 130, 131)</sup>. Algunas técnicas avanzadas de imagen o tinciones (como la que emplea ácido acético) se pueden usar para mejorar la detección de lesiones visibles<sup>(130)</sup>.

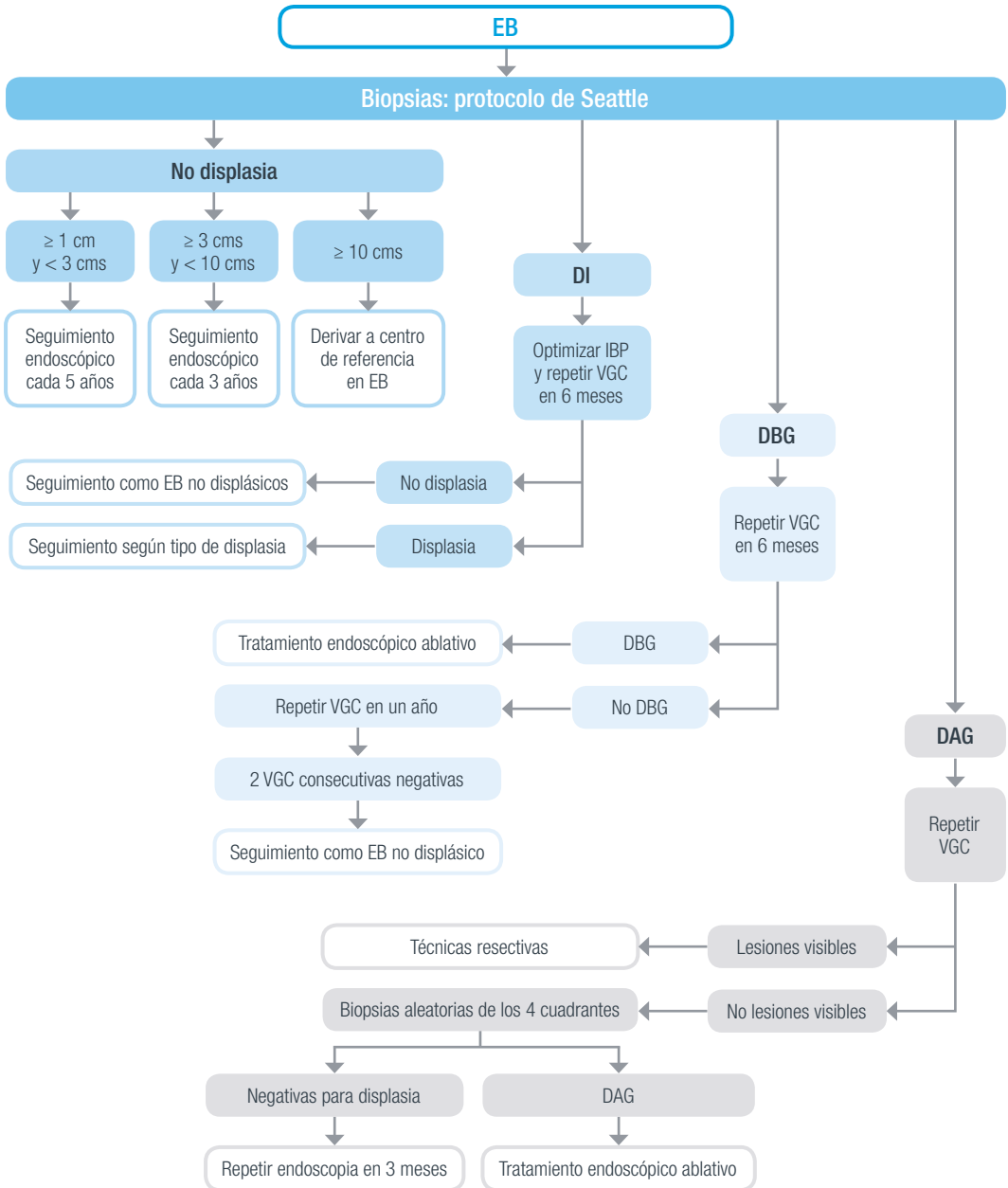
## Seguimiento del esófago de Barrett

La periodicidad del seguimiento difiere según el grado histológico y la longitud del segmento metaplásico (figura 7). En ausencia de displasia la última guía europea recomienda no hacer vigilancia endoscópica en pacientes con línea Z irregular o epitelio columnar < 1 cm; para EB  $\geq 1$  y < 3 cm, recomienda vigilancia cada 5 años, y para EB  $\geq 3$  y < 10 cm, recomienda vigilancia cada 3 años. Los pacientes con EB con una extensión máxima  $\geq 10$  cm deben derivarse a centros de referencia en EB.

El diagnóstico de cualquier grado de displasia en el EB debe ser confirmado por un segundo patólogo experto. Se recomienda igualmente la derivación a centros de referencia de los pacientes en los que se confirme esta alteración:

- En los pacientes con histología indefinida para displasia se debe optimizar la terapia con IBP y repetir la endoscopia con biopsias a los 6 meses. Si en este momento no se define ningún grado de displasia, la estrategia de seguimiento será la misma que para los pacientes con EB sin displasia.

**Figura 7 ALGORITMO DE SEGUIMIENTO DEL ESÓFAGO DE BARRETT**



DAG: displasia de alto grado; DBG: displasia de bajo grado; DI: displasia indefinida; EB: esófago de Barrett; IBP: inhibidores de la bomba de protones; VGC: videogastroscopia.

Fuente: adaptado del documento de posicionamiento de la Sociedad Europea de Endoscopia Gastrointestinal (ESGE): Manejo endoscópico del esófago de Barrett. Año 2017<sup>(132)</sup>.

- En los pacientes con displasia de bajo grado (DBG) confirmada por dos patólogos expertos se recomienda un intervalo de seguimiento de 6 meses. Si no se encuentra displasia en la endoscopia realizada al cabo de 6 meses, el intervalo puede ampliarse a 1 año. Después de dos endoscopias negativas para displasia, se puede continuar el seguimiento igual que en los pacientes con EB sin displasia. Si se confirma el diagnóstico de DBG en las endoscopias posteriores, se debe ofrecer la ablación endoscópica.
- En los pacientes con DAG confirmada por dos patólogos se recomienda repetir la endoscopia. Si no se observan lesiones sospechosas de displasia, se deben tomar biopsias aleatorias de cuatro cuadrantes. En caso de biopsias negativas para displasia, la endoscopia debe repetirse a los 3 meses. Si las biopsias confirman la presencia de DAG, se recomienda la ablación endoscópica, preferiblemente con radiofrecuencia (RF). Ante la presencia de lesiones visibles con DAG, deben realizarse técnicas de resección endoscópica, tanto con fines terapéuticos como para una completa estandarización anatomopatológica de la lesión<sup>(131)</sup>.

La terapia con IBP es común en pacientes con EB, en parte debido al porcentaje de pacientes que también tienen ERGE sintomática. En estos casos el uso de IBP se justifica por la necesidad de controlar los síntomas de reflujo. Sin embargo, es importante remarcar la importancia del mantenimiento de IBP en los pacientes asintomáticos, dado que varios estudios de cohortes sugieren que los sujetos con EB en tratamiento mantenido con IBP tienen un riesgo menor de progresión a displasia en comparación con aquellos sin terapia antisecretora o con anti-H<sub>2</sub>. El perfil de seguridad de estos medicamentos y su bajo coste, combinado con la teoría de que la misma inflamación responsable de la patogenia del EB también puede promover su progresión, hace que el uso de los IBP en estos pacientes esté justificado, incluso en aquellos sin clínica de reflujo. En esta línea las guías vigentes recomiendan la administración de una dosis estándar de IBP en los pacientes con EB, considerando el aumento de dosis solo en casos con deficiente control de los síntomas de ERGE<sup>(124)</sup>. Sin embargo, los resultados del estudio AsPECT<sup>(133)</sup>, recientemente publicados, sugieren que el empleo de dosis altas de esomeprazol (80 mg/día) reduce el riesgo de desarrollar DAG o adenocarcinoma respecto al empleo de dosis bajas (20 mg/día). El efecto quimiopreventivo podría ser incluso superior cuando se asocia AAS a dosis de 300-325 mg/día, sin aumento en los efectos adversos clínicamente relevantes.

## Tratamiento endoscópico del esófago de Barrett

Los avances en la endoscopia en los últimos años han permitido ampliar el número de pacientes con EB que pueden tratarse con esta técnica, disminuyendo la morbimortalidad de la esofagectomía. La consideración de cualquier terapia endoscópica en el EB comienza con una correcta valoración de la mucosa. La identificación de las irregularidades, nodularidades u otras alteraciones de la mucosa es esencial para detectar áreas con mayor riesgo de desarrollo de neoplasia. Como se ha comentado, para la detección y caracterización de estas lesiones la endoscopia de alta definición de luz blanca y su combinación con las técnicas de cromoendoscopia con ácido acético o electrónica (I-SCAN, Narrow Band Imaging) pueden ser de ayuda.

Los métodos de tratamiento se basan principalmente en técnicas resectivas (resección mucosa o disección submucosa), que permiten el estudio anatomopatológico de todo el tejido tratado, y técnicas ablativas (principalmente RF y terapia fotodinámica). Estas últimas permiten el tratamiento de áreas extensas o focales de manera menos agresiva pero sin posibilidad de realizar un estudio anatomopatológico. Por ello, en caso de detectar alguna lesión visible o en presencia de biopsias positivas para ACE, el tratamiento debe ser una técnica de resección, tanto para el beneficio terapéutico como para permitir la estadi-ficación de la lesión<sup>(124)</sup>.

Respecto a los pacientes con EB displásico sin evidencia de alteraciones de la mucosa, las terapias endoscópicas ablativas son de elección<sup>(124)</sup>. De acuerdo con la bibliografía científica actualmente disponible, la RF parece tener el mejor perfil de eficacia y seguridad, por lo que se considera la técnica ablativa de elección en el EB<sup>(134)</sup>.

No hay evidencia científica suficientemente sólida para avalar el tratamiento ablativo en pacientes sin displasia<sup>(131)</sup>.

## ADENOCARCINOMA DE ESÓFAGO

En los últimos años se ha observado un importante aumento de la incidencia del ACE. En 2012 la tasa de incidencia se estimaba en 2,8/100 000 personas/año<sup>(135)</sup>. La vía de carcinogénesis propuesta es que la exposición crónica al contenido de ácido y sales biliares en el esófago distal, unida a cambios en la microbiota local, da lugar a procesos de inflamación y curación mucosa con estímulo clo-

nal de células pluripotenciales hacia promotores columnares. A su vez estos mecanismos conducen de forma anómala, favorecidos por un determinado contexto genético o incluso generando ellos mismos alteraciones genéticas o epigenéticas, a la aparición de metaplasia epitelial del tipo EB y a su posterior degeneración hacia displasia y ACE<sup>(136, 137)</sup>.

Varios estudios epidemiológicos describen la ERGE en general como el principal factor etiológico de ACE y muchos de ellos sugieren una importante relación entre la intensidad y duración de sus síntomas típicos y el aumento del riesgo de desarrollar la neoplasia<sup>(138)</sup>. Sin embargo también hay que considerar que la mayoría de los pacientes con ACE no contarán con una historia previa de reflujo<sup>(139)</sup>.

Otros factores de riesgo que se han relacionado con el desarrollo del ACE (compartidos con la ERGE) son la obesidad y el tabaquismo<sup>(135)</sup>. El aumento de los casos de sobrepeso y obesidad en las sociedades occidentales posiblemente favorezca el repunte en la incidencia de esta complicación.

## OTRAS COMPLICACIONES

### Úlceras esofágicas

La ERGE grave puede ocasionar una esofagitis grave que, en ocasiones, puede conllevar la presencia de úlceras esofágicas (figura 8.a). Estas generalmente se caracterizan por ser profundas y estar localizadas en el tercio inferior. Su complicación más relevante es el riesgo de hemorragia digestiva, que por otra parte suele ser leve. Tras la curación de estas úlceras, no es infrecuente la aparición de anillos, estenosis o EB. Esto justifica la realización de endoscopias de seguimiento hasta comprobar una correcta cicatrización.

### Estenosis pépticas esofágicas

Aunque poco frecuentes actualmente, son el resultado del proceso de curación aberrante de la esofagitis. La forma de presentación más común se conoce también como *anillo de Schatzki* (figura 8.b). En las fases iniciales el estrechamiento de la luz esofágica se debe sobre todo al edema mucoso y al espasmo asociado, pero cuando el proceso inflamatorio alcanza la submucosa se instaura una verdadera estenosis fibrótica. Esta suele ser de corta longitud y estar situada en la

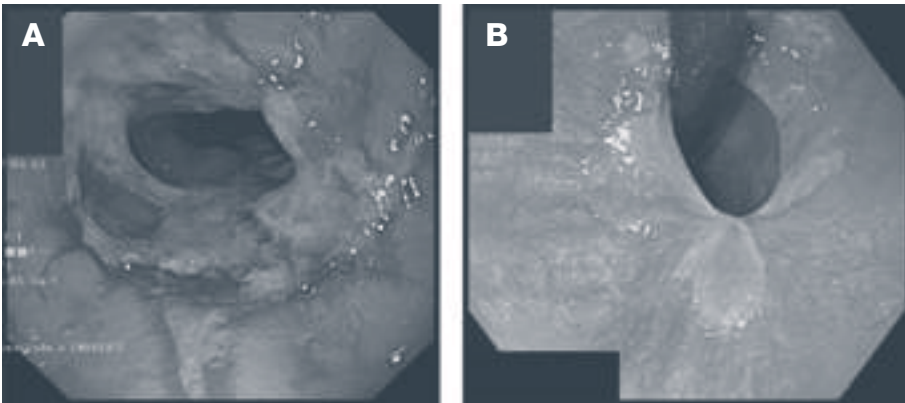


proximidad de la UGE, aunque en ocasiones puede alcanzar los 3-4 cm. Las estenosis ubicadas en localizaciones atípicas deberían levantar sospechas sobre la posibilidad de otra etiología<sup>(2)</sup>.

Clínicamente la complicación se manifiesta por la aparición de disfagia y/o impactación alimentaria. Las estenosis tienden a ser más frecuentes en pacientes caucásicos, de edad avanzada, con duración prolongada de los síntomas y sin tratamiento previo. También se pueden ver en el contexto de una motilidad esofágica anómala. El tratamiento implica el uso de terapias supresoras del ácido, siendo los IBP claramente superiores a los anti-H<sub>2</sub>. En algunos casos serán necesarias las dilataciones endoscópicas para conseguir su resolución<sup>(2)</sup>.

Figura 8

### ESOFAGITIS GRAVE EN UN PACIENTE CON ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO



A) Úlceras esofágicas. B) Anillo de Shatzki observado en retroversión tras la curación de las úlceras.

Fuente: archivo propio del autor.

## PUNTOS CLAVE

1. La ERGE es una enfermedad crónica y de curso generalmente benigno. La mayoría de los pacientes no progresan de categoría y solo una minoría pasa a una categoría más grave.
2. La complicación más relevante de la ERGE es la presencia de EB por su riesgo (aunque bajo) de progresión a ACE. Por ello los pacientes con EB deben mantener un seguimiento endoscópico.

- 3.** Se recomienda administrar a los pacientes con EB un tratamiento continuo con IBP a dosis estándar con el objetivo de reducir su riesgo de degeneración neoplásica. Estudios recientes sugieren que el beneficio quimiopreventivo podría aumentar con dosis altas de IBP asociadas a AAS.
- 4.** La identificación de irregularidades, nodularidades u otras alteraciones de la mucosa durante la endoscopia es esencial para detectar áreas con mayor riesgo de desarrollo de neoplasia.
- 5.** Las técnicas endoscópicas de tratamiento del EB pueden ser resectivas o ablativas.
- 6.** A pesar de que el RGE es el principal factor etiológico para el ACE, la mayoría de los pacientes con la neoplasia no tienen historia previa de RGE. Otros factores de riesgo son la obesidad y el tabaquismo.
- 7.** Otras complicaciones de la ERGE son las úlceras y las estenosis esofágicas. Ambas requieren seguimiento y/o tratamiento endoscópico hasta su resolución.

# INDICACIONES Y RENDIMIENTO DE LAS HERRAMIENTAS DIAGNÓSTICAS DISPONIBLES

# 6

Dres. Pilar Mas y Miguel Mínguez

## OBJETIVOS

1. Revisar el rendimiento de las pruebas complementarias en el diagnóstico de la ERGE.
2. Definir los escenarios clínicos adecuados para la indicación de cada prueba diagnóstica en la ERGE.

## VALOR DE LOS SÍNTOMAS. USO DE CUESTIONARIOS

La ERGE en la práctica clínica es diagnosticada empíricamente y tratada basándose en los síntomas registrados por el clínico<sup>(103)</sup>. La pirosis y la regurgitación ácida han sido aceptados como los síntomas típicos en la definición de Montreal para el síndrome de ERGE típico<sup>(1)</sup> y las GPC establecen que con ambos síntomas se puede asumir una sospecha diagnóstica suficiente para iniciar tratamiento sin estudios complementarios en ausencia de síntomas o signos de alarma (disfagia, anemia, etc.)<sup>(2, 103)</sup>. Sin embargo, la sensibilidad y especificidad diagnósticas de estos síntomas son bajas cuando se comparan con las de la ERGE diagnosticada de forma objetiva mediante datos obtenidos de la endoscopia o la pH-metría<sup>(103)</sup>.

Por ello, dada la prevalencia de la ERGE y con el fin de evitar estudios molestos y de gran impacto económico, se han evaluado herramientas clínicas sencillas, los cuestionarios de síntomas, que, autorrellenados por los pacientes o realizados por médicos de atención primaria o gastroenterólogos, aportaran seguridad diagnóstica y fueran útiles en el manejo terapéutico<sup>(140-143)</sup>. Dos cuestionarios específicamente diseñados para el diagnóstico de la ERGE han sido traducidos a numerosos idiomas y validados al español: el Reflux Disease Questionnaire (RDQ)<sup>(141, 144)</sup> y el Gastroesophageal Reflux Disease Questionnaire (GRDQ)<sup>(140, 145)</sup>. El RDQ consta de 12 preguntas en las que el paciente describe la frecuencia y gravedad de 6 síntomas durante 1 semana. La sensibilidad de

este cuestionario al comparar los resultados con datos objetivos de diagnóstico de ERGE mediante endoscopia y pH-metría es del 63 % para médicos de atención primaria y del 67 % para gastroenterólogos y la especificidad, del 63 y 70 %, respectivamente<sup>(5)</sup>. El GRDQ es un cuestionario sencillo que evalúa la frecuencia de 5 síntomas (3 positivos y 2 negativos para el diagnóstico de ERGE) y de la toma de fármacos no prescritos para mejorar la pirois y/o la regurgitación durante los 7 días previos (tabla 4). Este cuestionario, con un punto de corte numérico  $\geq 8$ , presenta una sensibilidad del 65 % y una especificidad del 71 % para el diagnóstico de ERGE en atención primaria<sup>(140)</sup>. Con estos resultados es evidente que los cuestionarios no pueden utilizarse como método único para el diagnóstico de ERGE pero son una herramienta sencilla y económica para cuantificar numéricamente la frecuencia e intensidad de los síntomas y los cambios tras el tratamiento (en pacientes sin síntomas de alarma).

**Tabla 4** CUESTIONARIO GERDQ. VERSIÓN EN ESPAÑOL

|  | Nunca | 1 día | 2-3 días | 4-7 días |
|--|-------|-------|----------|----------|
| 1. ¿En la última semana cuántos días ha tenido sensación de quemazón o ardor en el pecho?  | 0     | 1     | 2        | 3        |
| 2. ¿En la última semana cuántos días ha notado que el contenido del estómago le ha subido a la garganta o a la boca?   | 0     | 1     | 2        | 3        |
| 3. ¿En la última semana cuántos días ha sentido dolor en la boca del estómago?   | 3     | 2     | 1        | 0        |
| 4. ¿En la última semana cuántos días ha tenido náuseas o ganas de vomitar?   | 3     | 2     | 1        | 0        |
| 5. ¿En la última semana cuántas noches ha tenido problemas para dormir bien a causa de tener ardores o por notar que el contenido del estómago le subía a la garganta o a la boca?   | 0     | 1     | 2        | 3        |
| 6. ¿En la última semana cuántos días ha tomado alguna medicación, aparte de la que le recetó el médico (como Almax®, sales de frutas o digestivo Rennie®), por tener ardor o por notar que el contenido del estómago le subía a la garganta o a la boca? | 0     | 1     | 2        | 3        |

El cuestionario utiliza una escala Likert (0-3) para puntuar mediante 4 preguntas la predicción de la frecuencia de la presentación de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) (pirosis, regurgitación, alteración del sueño por los síntomas típicos de reflujo y consumo de medicación no prescrita para estos síntomas) y una puntuación en orden inverso Likert (3-0) para dos síntomas negativos para la predicción de ERGE (dolor epigástrico y náuseas), dando un rango de puntuación de 0-18.

Fuente: Moreno Eloa-Olaso C, Rey E, Rodríguez-Artalejo F, Locke GR, Díaz Rubio M. Adaptation and validation of a gastroesophageal reflux questionnaire for use on Spanish population. Rev Esp Enferm Dig. 2002;94:745-58.

## Indicaciones

En la actualidad se considera que, a pesar de su baja sensibilidad y especificidad diagnósticas, la presencia de síntomas típicos (pirosis y regurgitación) en ausencia de síntomas y signos de alarma puede considerarse suficiente para

asumir el diagnóstico de ERGE e iniciar un tratamiento de prueba y que la utilización de cuestionarios específicos (RDQ o GERDQ) añade un sistema cuantitativo para la medición de cambios.

## ENSAYO TERAPÉUTICO CON UN INHIBIDOR DE LA BOMBA DE PROTONES

El diagnóstico de ERGE basado en la respuesta sintomática al tratamiento con IBP en pacientes con síntomas de ERGE ha sido considerado muy útil en la práctica clínica dado que es sencillo, económico, rápido y muy satisfactorio para los pacientes. Básicamente la prueba consiste en medir la respuesta sintomática a dosis altas de IBP durante un tratamiento corto (1-2 semanas). En general, una respuesta diagnóstica positiva puede ser considerada cuando el porcentaje de mejoría del síntoma principal (pirosis) respecto a la situación basal oscila entre el 50 y el 75 %<sup>(146)</sup>. Los estudios que comparan esta prueba con el diagnóstico realizado mediante datos objetivos (endoscopia y/o pH-metría) demuestran que tiene una baja sensibilidad (71 %) y especificidad (44 %) <sup>(141, 147-150)</sup>, que existe una gran variabilidad en los resultados en función de la dosis de IBP y la duración del tratamiento<sup>(147, 150)</sup> y que es poco útil en pacientes con síntomas atípicos<sup>(151)</sup> (dolor torácico no cardíaco, tos crónica o síntomas laríngeos). En un metaanálisis en el que se evaluó la capacidad diagnóstica de esta prueba se observó que su positividad (a los 7 días de tratamiento) tenía una sensibilidad del 71 % en presencia de esofagitis erosiva y del 78 % para una pH-metría ambulatoria patológica pero la especificidad era muy baja (41 y 51 %) <sup>(147)</sup>. En el estudio DIAMOND se evaluó la prueba a las 2 semanas y se observó una positividad del test en el 69 % de pacientes con ERGE y del 51 % en aquellos que no tenían ERGE, es decir, que una proporción muy importante de pacientes sin ERGE tenía por criterio de respuesta al tratamiento un diagnóstico de presunción de ERGE<sup>(148)</sup>. En un estudio diseñado para obtener los parámetros óptimos de seguridad diagnóstica<sup>(150)</sup> se concluye que el punto de corte de mejoría de la pirosis ha de ser  $\geq$  al 75 % (sensibilidad del 95,5-98,8 %) y que el momento de hacer la evaluación sintomática debe ser 1 semana, pero que la especificidad de la prueba es muy baja (36,3 %).

### Indicaciones

A pesar de la baja especificidad, el tratamiento empírico con IBP en pacientes con diagnóstico basado exclusivamente en síntomas típicos de ERGE (sin

criterios de alarma) es más económico que el basado en criterios diagnósticos objetivos (endoscopia o pH-metría) sin perder eficacia<sup>(152)</sup>, y es la actitud recomendada por las GPC<sup>(2, 103)</sup>.

## ENDOSCOPIA. VALOR DE LAS BIOPSIAS

La endoscopia digestiva alta (EDA) es la primera exploración que hay que realizar en la ERGE y sin embargo su rendimiento diagnóstico es variable según el momento en el que se indique. En los pacientes con síntomas típicos de reflujo sin tratamiento previo, al menos el 65 % no presentan lesiones endoscópicas, el 30 % tienen esofagitis erosiva y el 5 % complicaciones derivadas de su ERGE, como estenosis péptica o EB. Además, la intensidad de los síntomas de la ERGE no se correlaciona con el grado de daño subyacente del esófago<sup>(153)</sup>. Dada la baja sensibilidad de la endoscopia en la ERGE, actualmente no se recomienda la realización de una EDA a todos los pacientes y se prefiere iniciar el manejo mediante un tratamiento empírico con IBP en aquellos sin síntomas ni signos de alarma<sup>(2, 154)</sup>.

La gastroscopia está justificada en los pacientes con síntomas típicos de ERGE que no responden al tratamiento con IBP, para evaluar complicaciones y para detectar posibles diagnósticos alternativos que puedan redirigir el tratamiento. En este escenario, tras la toma de IBP 8 semanas, la presencia de lesiones de esofagitis es menor del 10 %, la mayoría leves, observando EB en aproximadamente el 4 %<sup>(155)</sup>. Sin embargo, la demostración de esofagitis grave (grados C y D de Los Ángeles) o la existencia de EB en la endoscopia determinan con gran especificidad (90-95 %) el diagnóstico de ERGE<sup>(103)</sup>.

En el grupo de pacientes con ERGE asociada a síntomas o signos de alarma, como disfagia, hemorragia, anemia, pérdida de peso o vómitos recidivantes, la indicación de EDA como primera exploración es indudable debido a su rendimiento diagnóstico<sup>(156)</sup>. En un análisis retrospectivo de aproximadamente 30 000 pacientes con disfagia sometidos a gastroscopia el 70 % mostraron lesiones esofágicas: el 40 % presentaban estenosis esofágica y el 22 % esofagitis grave o úlcera esofágica, si bien la tasa de neoplasias fue muy baja, menos del 1 %<sup>(157)</sup>. En pacientes con antecedentes documentados de esofagitis erosiva grave tratados con IBP está indicada una endoscopia de seguimiento para la confirmación endoscópica de la cicatrización de las lesiones mucosas, descartando además la presencia de EB en las áreas de epitelio esofágico previamente denudado<sup>(158)</sup>.

Existen varios sistemas de clasificación endoscópica de la esofagitis erosiva por reflujo y, aunque han sido principalmente utilizados en ensayos clínicos para estudiar la eficacia de la terapia médica, son también recomendables en la práctica clínica para unificar y documentar la gravedad de las lesiones. En la actualidad, los sistemas más ampliamente utilizados son la clasificación de Los Ángeles y la clasificación de Savary-Miller (tabla 5).

**Tabla 5** CLASIFICACIÓN ENDOSCÓPICA DE LA ESOFAGITIS

| Clasificación de Los Ángeles* |   | Clasificación de Savary-Miller modificada# |   |
|-------------------------------|---|--|---|
| Grado A                       | Una o varias lesiones mucosas de menos de 5 mm  | Grado I                                    | Lesión única, erosiva o exudativa, oval o lineal que afecta a un solo pliegue   |
| Grado B                       | Al menos una lesión mucosa mayor de 5 mm sin continuidad entre la parte más prominente de dos pliegues mucosos              | Grado II                                   | Múltiples lesiones no circunferenciales, erosivas o exudativas que afectan a más de un pliegue, con o sin confluencia |
| Grado C                       | Al menos una lesión mucosa con continuidad entre la parte más prominente de varios pliegues mucosos pero no circunferencial | Grado III                                  | Lesión erosiva o exudativa circunferencial  |
| Grado D                       | Lesión mucosa circunferencial   | Grado IV                                   | Lesiones crónicas: úlcera, estenosis o esófago corto, solas o asociadas a lesiones de grados I-III                    |
|                               |   | Grado V                                    | Esófago de Barrett, aislado o asociado a lesiones de grados I-III   |

Fuente: \* Armstrong et al. The endoscopic assessment of esophagitis: a progress report on observer agreement. *Gastroenterology*. 1996.  
# Savary M, Miller G. *The Esophagus. Handbook and Atlas of Endoscopy*. Solothurn: Gassmann Verlag, AG. 1978.

La clasificación de Los Ángeles proporciona una buena descripción estandarizada de las lesiones causadas por reflujo y tiene una aceptable concordancia entre endoscopistas. Además se correlaciona el grado de esofagitis con la gravedad de la exposición ácida esofágica determinada por pH-metría<sup>(159-161)</sup>. Sin embargo, las complicaciones de la ERGE, como la estenosis y el EB, no están recogidas en la clasificación de Los Ángeles, siendo en estas situaciones en las que la gastroscopia resulta imprescindible, tanto para el diagnóstico como para el tratamiento de dichas complicaciones.

La ERGE se asocia con un riesgo del 10-15 % de EB, el cual predispone al desarrollo de ACE. El objetivo de los programas de cribado y vigilancia endoscópica para el EB es identificar a los pacientes en riesgo de progresión a ACE. Los intervalos establecidos para el seguimiento del EB varían entre 3 y 5 años según la extensión de la metaplasia, o incluso menos si existe displasia<sup>(124, 130)</sup>.

Las nuevas tecnologías aplicadas a la endoscopia, como la endoscopia de magnificación, con cromoendoscopia convencional o electrónica (NBI, FICE, I-SCAN), permiten identificar microerosiones y alteraciones en el patrón vascular de la mucosa esofágica en pacientes con ERGE no erosiva. La endomicroscopía confocal láser evalúa la histología de la mucosa esofágica a nivel celular y subcelular en tiempo real y permite realizar biopsias dirigidas para la detección de displasias en el EB. Estas técnicas no se recomiendan en la evaluación de rutina de los pacientes con ERGE, centrándose su mayor potencial en el diagnóstico precoz de lesiones premalignas<sup>(162)</sup>.

## Biopsias en la enfermedad por reflujo gastroesofágico

Se han descrito muchos cambios histológicos en la mucosa escamosa esofágica en pacientes con ERGE, sin embargo no se ha identificado un conjunto de ellos que invariablemente se asocie con reflujo, por ello en general no se recomienda la toma de biopsias en pacientes con ERGE sin lesiones endoscópicas<sup>(163)</sup>. En el subgrupo de pacientes que asocian disfagia o impactación alimentaria, y más si existe un contexto de comorbilidad atópica, está recomendada la toma de biopsias para descartar una esofagitis eosinofílica, aun cuando el aspecto macroscópico de la mucosa sea normal<sup>(158)</sup>. En aquellos con lesiones de esofagitis se deben obtener biopsias en caso de úlceras profundas o irregulares, lesiones de localización proximal, presencia de nodularidad, lesiones bullosas, estenosis y cambios morfológicos sugestivos de esofagitis eosinofílica<sup>(156)</sup>.

## PH-METRÍA E IMPEDANCIOMETRÍA AMBULATORIAS

La monitorización ambulatoria del reflujo (pH-metría o impedancia-pH) es la única prueba que permite objetivar la exposición anormal del esófago al contenido gástrico. La pH-metría esofágica mediante catéter transnasal y el sistema inalámbrico Bravo han demostrado una buena sensibilidad (77-100 %) y especificidad (85-100 %) en pacientes con esofagitis, siendo más baja en aquellos sin lesiones endoscópicas<sup>(2)</sup>. La pH-metría mediante catéter transnasal, considerada el patrón oro durante más de 40 años, es una prueba sencilla que permite medir la exposición esofágica al ácido durante 24 horas y valorar la asociación de síntomas. El sistema inalámbrico Bravo está indicado para el estudio del reflujo ácido en pacientes que no toleran el catéter nasal. Sus principales ventajas son: evitar las molestias del catéter; alterar en menor medida las actividades diarias del



paciente y permitir estudios más prolongados (hasta 72 horas), aumentando así su sensibilidad para la detección de reflujo y de síntomas, mejorando la asociación reflujo-síntomas. Como inconvenientes, precisa la colocación oral de la cápsula habitualmente con endoscopia, no está ampliamente disponible, es más caro y en ocasiones puede producir dolor torácico que obligue a su retirada precoz<sup>(164)</sup>.

La impedancia intraluminal multicanal asociada al estudio del pH (IIM-pH) es la técnica más sensible para valorar los episodios de reflujo, siendo considerada en la actualidad el patrón oro en el diagnóstico de la ERGE. La medición de la impedancia permite determinar la dirección del flujo en el esófago (anterógrado o retrógrado) y su composición física (líquido, gas o mixto), mientras que la evaluación del pH aporta su caracterización química (ácido, débilmente ácido y no ácido)<sup>(103, 164)</sup>. El número de reflujos ácidos, el valor de la impedancia basal nocturna media y el índice de ondas peristálticas inducidas por la deglución posreflujo son parámetros que podrían contribuir al diagnóstico de la ERGE en casos con exposición ácida límite (4-6 %)<sup>(8, 165)</sup>.

La pH-metría, el sistema Bravo y la IIM-pH facilitan automáticamente el análisis de la asociación temporal entre los síntomas y los episodios de reflujo, utilizando una ventana de tiempo reflujo-síntoma de 2 minutos. Los índices más utilizados son el Symptomatic Index (SI) y la Symptomatic Association Probability (SAP). Ambos son complementarios y una combinación de un SI positivo (> 50 %) y una SAP positiva (> 95 %) proporcionan la mejor prueba de una asociación clínicamente relevante entre síntomas y reflujo, permitiendo distinguir a pacientes con PF de aquellos con esófago hipersensible y ERGE.

## Indicaciones

La monitorización del reflujo está indicada en pacientes refractarios al tratamiento con IBP, previa a la realización de tratamiento quirúrgico, y en aquellos con síntomas extraesofágicos. La elección de un sistema u otro de monitorización dependerá de la probabilidad de encontrarnos ante una ERGE. En los pacientes con endoscopia normal o esofagitis de grados A o B de Los Ángeles y que nunca se han realizado una prueba de monitorización del reflujo, o en aquellos en los que se evalúa la indicación de cirugía antirreflujo, se recomienda la pH-metría o la IIM-pH sin tratamiento supresor del ácido. Un resultado negativo en estos pacientes permite descartar reflujo y reconducir el diagnóstico y el tratamiento. En cambio, aquellos con ERGE previamente demostrada por endoscopia (esofagitis de grados C-D de los Ángeles o EB) se estudiarán con IIM-pH durante el tratamiento de IBP con dos dosis diarias. La combinación de EDA, manometría e IIM-pH con tratamiento permite tipificar tanto el

tipo de reflujo como sus posibles mecanismos fisiopatológicos y ayudar en el manejo individualizado del paciente<sup>(165)</sup>.

## OTROS MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

### Manometría esofágica de alta resolución e impedanciometría estacionaria

En la última década se ha desarrollado la MAR, que, incorporando múltiples puntos de registro, permite estudiar simultáneamente desde la faringe hasta el estómago mediante topografía de presión con mayor precisión que la manometría convencional. Paralelamente se ha introducido una clasificación para facilitar la evaluación clínica de los trastornos motores<sup>(166)</sup>. La manometría esofágica desde sus inicios ha contribuido considerablemente al conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos implicados en la ERGE, principalmente la disfunción de la UGE y las alteraciones motoras del cuerpo esofágico. Los hallazgos más prevalentes observados con MAR en pacientes con ERGE son: la disminución de la amplitud de las ondas de contracción, el EEI hipopresivo y la presencia de HH; sin embargo su valor predictivo es muy bajo<sup>(167)</sup>. Los trastornos hipocinéticos del cuerpo esofágico aparecen hasta en el 50 % de los pacientes con ERGE, existiendo una interrelación entre el defecto en el peristaltismo (que supondrá una mayor carga ácida en el esófago por deterioro del aclaramiento) y una mayor gravedad de las lesiones de esofagitis<sup>(168)</sup>.

Los estudios con MAR confirman la importancia de la alteración funcional y/o morfológica de la UEG en la ERGE<sup>(169)</sup>, aunque la mayoría de los pacientes tienen una presión basal normal. Investigaciones recientes con MAR exploran nuevos parámetros, como la integral contráctil de la UEG o la presión integral del EEI, que puedan proporcionar una medida más uniforme de los distintos grados de disfunción de la barrera antirreflujo<sup>(103)</sup>. Por otro lado, la MAR ha demostrado ser muy sensible y específica en el diagnóstico de HH<sup>(170)</sup>, condición que asocia una mayor disrupción de la UEG, con menor presión de reposo, mayor acortamiento esofágico y mayor RGE ácido<sup>(45)</sup>, así como una mayor probabilidad de síntomas de ERGE refractarios.

No obstante, la manometría no está indicada en todos los pacientes con ERGE puesto que no permite el diagnóstico del reflujo. La indicación más frecuente es la colocación de los catéteres de IIM-pH o pH-metría ambulatoria en pacientes con ERGE refractaria al tratamiento con IBP. También debe realizarse para

evaluar el rendimiento peristáltico esofágico antes de la cirugía antirreflujo y descartar trastornos motores esofágicos mayores, como aperistalsis y acalasia, que podrían modificar la técnica quirúrgica que hay que realizar. En este sentido, la hipomotilidad esofágica grave puede predecir una mala tolerancia a una funduplicatura estándar, con aparición de disfagia tras la cirugía. En pacientes con síntomas atípicos, como disfagia o dolor torácico, el valor de la manometría reside en diagnosticar trastornos motores que precisen un manejo específico<sup>(57, 103)</sup>.

Las pruebas de provocación, como el test de degluciones rápidas (TDR) y el test de sobrecarga de líquidos (TSL), son rápidas, sencillas y reproducibles. Su utilización durante la MAR permite valorar diversas respuestas motoras del esófago, complementando el protocolo habitual de la manometría. El TDR evalúa fundamentalmente la reserva contráctil esofágica, mientras el TSL, con 100-200 ml ingeridos rápidamente, puede tener utilidad en la detección de la obstrucción al flujo de la UEG<sup>(57)</sup>.

La MAR con impedancia, con la incorporación de una serie de electrodos intercalados entre los sensores de presión, facilita el estudio conjunto del comportamiento motor y el tránsito del bolo a través del esófago, evaluando la relevancia clínica de los defectos del peristaltismo al detectar degluciones eficaces e ineficaces. Es particularmente útil en el diagnóstico del síndrome de rumiación y del eructo supragástrico por su capacidad de determinar el movimiento anterógrado y retrógrado del contenido esofágico<sup>(171)</sup>.

## Valor de la radiología con contraste

En la actualidad el tránsito baritado del tracto gastrointestinal superior no está indicado en el estudio de la ERGE. La sensibilidad y especificidad de esta exploración son bajas para demostrar la presencia de RGE patológico frente a la pH-metría<sup>(172, 173)</sup>. Un estudio reciente comparando el tránsito baritado con la impedancia-pH muestra la escasa utilidad del esofagograma, con una sensibilidad del 46 % y una especificidad del 44 %. Además, la presencia de ERGE durante la realización de un tránsito baritado, con maniobras de provocación y cambios posturales, no tiene valor para demostrar que se trate de un reflujo patológico<sup>(174)</sup>. Asimismo, la capacidad de la radiología para detectar esofagitis es variable, con una sensibilidad del 86 % para la esofagitis moderada-grave, mientras que la esofagitis leve por lo general pasa inadvertida, y tampoco es capaz de detectar el EB<sup>(175)</sup>.

En la evaluación preoperatoria de la cirugía antirreflujo los consensos de las sociedades quirúrgicas mantienen la recomendación del estudio baritado, dado que

proporciona información anatómica sobre la longitud del esófago, la presencia y el tamaño de la HH y la existencia de divertículos o estenosis esofágica<sup>(176, 177)</sup>, que pueden ser relevantes para el cirujano. El papel de la radiología puede resultar fundamental en presencia de síntomas posfunduplicatura, como la disfagia, obteniendo una buena representación de la funduplicatura y determinando si se ha alterado, es demasiado larga o apretada, o bien si hay recidiva de la hernia<sup>(178)</sup>.

## **Bilitec® y nuevos biomarcadores**

### **Bilitec®**

El Bilitec 2000® (Medtronic Inc.) es el único dispositivo comercializado que permite medir el reflujo biliar. Se trata de un espectrofotómetro de fibra óptica basado en el principio de que la bilirrubina absorbe luz a una longitud de onda específica que, si se detecta, infiere la presencia de bilis. Un episodio de reflujo duodenogastroesofágico se define como un aumento en la absorbancia de bilirrubina esofágica de 0,14 durante más de 10 s<sup>(179)</sup>. Esta técnica, desarrollada hace 25 años, no tiene un papel clínico claramente establecido, aunque algunos trabajos sugieren que puede ser útil en pacientes con resección gástrica, y por tanto con la capacidad de secreción ácida suprimida, o en aquellos con ERGE refractaria al tratamiento con IBP<sup>(180, 181)</sup>. Entre sus limitaciones se encuentran la necesidad de una dieta líquida específica durante el registro y una baja frecuencia de muestreo en el esófago, lo que disminuye su precisión diagnóstica<sup>(179)</sup>.

### **Nuevos biomarcadores**

La ERGE es una enfermedad marcadamente heterogénea en sus características clínicas, su respuesta al tratamiento y los mecanismos fisiopatológicos implicados en su génesis; de ahí la dificultad de encontrar un único biomarcador que abarque la variabilidad de esta entidad. Varios biomarcadores investigados en la ERGE se focalizan en las modificaciones histológicas (alteraciones en las moléculas de adhesión y presencia de espacios intercelulares dilatados) o inmunohistoquímicas de la integridad de la mucosa esofágica producida por la agresión del ácido y la pepsina, pero hasta el momento ninguno tiene aplicabilidad clínica<sup>(182)</sup>.

La resistencia transepitelial, un marcador conocido de la integridad de la mucosa esofágica, puede ser evaluada determinando la impedancia basal (IB)<sup>(183)</sup>. La IB se puede medir directamente en la mucosa esofágica utilizando sondas con sensores de impedancia a través del endoscopio o en los períodos nocturnos durante los estudios de impedancia-pH. Los valores basales de la impedancia se correlacionan con la inflamación de la mucosa esofágica, permitiendo

la diferenciación de ERGE erosiva y no erosiva, de esofagitis eosinofílica y de sujetos sanos. Por el momento, aunque existen varias investigaciones en marcha, no están establecidos los valores de referencia ni existe un acuerdo sobre cómo, dónde o cuándo medir la IB en la impedancia-pH<sup>(103, 182)</sup>.

La determinación de pepsina salival mediante anticuerpos monoclonales es un método no invasivo que se ha sugerido como biomarcador del reflujo faríngeo-laríngeo (RFL). Actualmente aún no están claramente establecidos los niveles de pepsina que proporcionen unas adecuadas sensibilidad y especificidad diagnósticas, el número de muestras necesarias y el momento idóneo para tomarlas<sup>(184)</sup>.

## Métodos en la evaluación de manifestaciones supraesofágicas

Aunque se ha propuesto la relación entre el RGE y un considerable número de síntomas supraesofágicos, el consenso de Montreal estableció una asociación probada con la laringitis, la tos crónica, el asma y las erosiones dentales, considerando estos procesos multifactoriales donde el RGE actuaría como un posible factor agravante<sup>(1)</sup>. Sin embargo, la relación exacta y los mecanismos fisiopatológicos de los síndromes extraesofágicos están por aclarar, lo que dificulta la evaluación diagnóstica de estos pacientes.

Al igual que en la ERGE con síntomas típicos, se acepta el tratamiento inicial con IBP en pacientes sin signos de alarma<sup>(91)</sup>. Si los pacientes tienen una respuesta parcial o ausencia total de respuesta a pesar de un tratamiento prolongado con IBP a dosis altas, está indicada la monitorización del reflujo ambulatorio, preferiblemente mediante impedancia-pH sin tratamiento<sup>(165)</sup>.

Con frecuencia los pacientes con tos crónica y laringitis son derivados a las consultas de gastroenterología tras la realización de una laringoscopia flexible con el diagnóstico establecido de RFL basado en hallazgos inespecíficos, que con frecuencia pueden observarse en otras situaciones e incluso en sujetos sin patología subyacente. La aplicación de escalas de puntuación en la descripción de los hallazgos laringoscópicos, como el Reflux Finding Score<sup>(185)</sup>, podría mejorar la selección de pacientes en los que se sospecha RGE. En un estudio reciente el edema subglótico, la obliteración ventricular y los granulomas se han relacionado con la presencia de RGE monitorizado con impedancia-pH<sup>(186, 187)</sup>.

El dispositivo Dx-pH Measurement System® (Respiratory Technology Corp) es un sistema para la medición del pH faríngeo, tanto líquido como aerosolizado. Consta de un sensor con forma de lágrima que incluye tanto el electrodo de

antimonio como el de referencia, con un tamaño de 1 mm de diámetro, que se coloca detrás de la úvula. Este dispositivo, diseñado para aumentar la sensibilidad al reflujo ácido en la faringe, no ha podido demostrar su superioridad frente a la impedancia-pH ni es capaz de predecir la respuesta al tratamiento con IBP<sup>(188, 189)</sup>.

## PUNTOS CLAVE

- 1.** La presencia de síntomas típicos (pirosis y regurgitación) en ausencia de datos de alarma se considera suficiente para asumir el diagnóstico de ERGE e iniciar un tratamiento de prueba.
- 2.** El ensayo de IBP empírico en pacientes diagnosticados por su clínica típica y sin datos de alarma es la actitud inicial recomendada por las GPC, a pesar de su baja especificidad diagnóstica.
- 3.** La gastroscopia está justificada en los pacientes con síntomas típicos de ERGE que no responden al tratamiento con IBP y en aquellos con datos de alarma.
- 4.** La toma de biopsias durante la endoscopia no se recomienda en pacientes con ERGE sin lesiones endoscópicas, salvo que se sospeche la presencia de una esofagitis eosinofílica.
- 5.** La impedancia-pH es la prueba diagnóstica más sensible para valorar el RGE (patrón oro). Está indicada en pacientes refractarios a tratamiento con IBP, previa a la realización de tratamiento quirúrgico, y en aquellos con síntomas extraesofágicos.
- 6.** La MAR aporta información fisiopatológica y evalúa la posibilidad de trastornos motores que pueden modificar el diagnóstico o condicionar la técnica quirúrgica que se va a aplicar. Asociada a impedanciometría estacionaria puede ser útil en el diagnóstico de situaciones como la rumiación y el eructo supragástrico.
- 7.** La presencia de RGE durante la realización de un tránsito baritado, con maniobras de provocación y cambios posturales, no tiene valor para demostrar que se trate de un reflujo patológico.
- 8.** Los hallazgos de la laringoscopia flexible tradicionalmente asociados a RGE poseen una baja especificidad diagnóstica. Su selección y ponderación adecuadas podrían mejorar el rendimiento del procedimiento.
- 9.** Los nuevos biomarcadores y dispositivos para el diagnóstico de manifestaciones supraesofágicas no han demostrado ventajas frente a los métodos establecidos.

## OBJETIVOS

1. Describir las medidas higiénico-dietéticas y las terapias farmacológicas disponibles para el abordaje de la ERGE.
2. Revisar las estrategias actuales de tratamiento farmacológico en la ERGE.

## ESTILO DE VIDA

Los cambios en el estilo de vida y las medidas higiénico-dietéticas son clásicamente recomendados en los pacientes con ERGE, especialmente como medida inicial. Sin embargo, en muchas ocasiones se entregan en forma de listas genéricas de actividades y alimentos que se deben evitar, en lugar de proporcionar consejos específicos ajustados a cada paciente y basados en el conocimiento:

- **Dieta:** clásicamente se señala la asociación de múltiples alimentos y bebidas con la ERGE, aunque no existe demasiada información epidemiológica ni estudios de intervención para fundamentar dichas recomendaciones globalmente. Respecto a las comidas grasas, los cítricos, las bebidas carbonatadas o el chocolate, aunque se dispone de algunas evidencias que señalan mecanismos potenciales para promover el reflujo, no se ha demostrado que la limitación de su consumo beneficie de forma universal a pacientes con ERGE<sup>(190)</sup>. En la misma línea, aunque el alcohol se ha relacionado con la promoción del RGE, no se ha demostrado que la abstinencia tenga un efecto beneficioso<sup>(37)</sup>. Asimismo, un reciente metaanálisis no encuentra una clara asociación con el café<sup>(30)</sup>. La recomendación por tanto es aconsejar evitar estos alimentos solo a pacientes que los relacionen con la precipitación de los síntomas.
- **Tabaco:** el abandono del hábito tabáquico es una medida claramente recomendable. Se ha demostrado que la suspensión del hábito en pacientes con ERGE se asocia con una mejoría de la gravedad de los síntomas, especialmente en pacientes que no son obesos<sup>(37)</sup>.

- **Obesidad:** tanto esta como el aumento de peso son los principales factores de riesgo para sufrir ERGE, y estudios de intervención han demostrado una mejoría de la enfermedad después de una pérdida ponderal. Por tanto, se recomienda disminuir de peso en pacientes con sobrepeso y obesidad y evitar el aumento ponderal en pacientes sin sobrepeso<sup>(48)</sup>.
- **Medidas posturales:** la elevación del cabecero de la cama produce un beneficio en pacientes que tienen reflujo nocturno; sin embargo, debe discutirse con el paciente puesto que dicha medida puede interferir el sueño y conllevar un deterioro de la calidad de vida. Otras medidas, como espaciar el decúbito de la ingesta o dormir en decúbito lateral izquierdo, aunque tienen soporte fisiopatológico, no han demostrado en estudios de intervención ser claramente beneficiosas para todos los pacientes, por lo que se pueden recomendar de forma individualizada<sup>(47)</sup>.

## TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

### Antiácidos, alginatos y protectores de la mucosa

Los antiácidos son compuestos básicos de aluminio, magnesio o calcio, que neutralizan el ácido refluído. Su principal ventaja clínica es la rapidez de acción para aliviar los síntomas de reflujo, pero no proporcionan un alivio prolongado de los síntomas ni tienen impacto sobre la curación de la erosión mucosa<sup>(191)</sup>.

Los alginatos son compuestos que forman una capa viscosa en la porción superior del estómago y son especialmente útiles para neutralizar el bolsillo ácido (capa ácida que sobrenada en la porción proximal del estómago sobre la comida ingerida). Las formulaciones combinadas con antiácidos han demostrado ser más eficaces que el placebo o los antiácidos solos para el control puntual de los síntomas leves<sup>(192)</sup>. No existe evidencia de su eficacia para la resolución de la esofagitis. Dos estudios han evaluado su eficacia para mejorar los síntomas residuales en pacientes tratados con IBP: uno de ellos mostró que el alginato era más eficaz que el placebo para aliviar dichos síntomas<sup>(193)</sup>, pero el segundo no encontró diferencias entre ambos tratamientos<sup>(194)</sup>.

Los protectores de la mucosa se adhieren a la mucosa esofágica formando una capa que la protege del material refluído. El sucralfato es un complejo de sulfato de sacarosa e hidróxido de aluminio que se une a la mucosa desnuda formando una capa protectora que ha demostrado ser más eficaz que el placebo



en pacientes con esofagitis<sup>(195)</sup>, pero se desconoce su utilidad en pacientes con enfermedad no erosiva.

Un combinado de ácido hialurónico, sulfato de condroitina y poloxámero forma una capa protectora sobre la mucosa después de su ingesta oral, evitando el acceso del material refluído a la misma. Ha demostrado ser más eficaz que el placebo para aliviar los síntomas de reflujo en pacientes sin otros tratamientos<sup>(196)</sup> y en pacientes con síntomas persistentes a pesar del tratamiento con IBP<sup>(197)</sup>. Por su mecanismo de acción, facilitador de la cicatrización, podría ser útil en esofagitis de otras etiologías, como la actínica.

## Procinéticos

Pueden aumentar el tono del EEI, mejorar el aclaramiento esofágico y acelerar el vaciamiento gástrico. Un metaanálisis solo ha demostrado un beneficio marginal cuando se añaden a los IBP para mejorar los síntomas, comparado con placebo, y no muestran beneficio sobre la curación de la esofagitis<sup>(198)</sup>. Por ello solo parece recomendable su utilización en pacientes con un enlentecimiento demostrado del vaciamiento gástrico y en aquellos en los que la ERGE se asocia a distrés posprandial.

## Inhibidores del reflujo gastroesofágico

El baclofeno, un agonista de los receptores GABA, ha demostrado reducir el número de RTEEI y reducir ambos, reflujo ácido y no ácido, mejorando los síntomas típicos de ERGE, por lo que se ha propuesto esencialmente para su indicación en casos refractarios a IBP<sup>(199, 200)</sup>. Sin embargo, el uso de baclofeno se ve limitado por la aparición de efectos secundarios sobre el sistema nervioso central (mareos, náuseas, debilidad, cefalea, etc.). Otros agonistas GABA con mejor perfil de tolerancia, como lesogaberán y arbaclofeno, han obtenido solo beneficios marginales, mientras que los resultados con fármacos antagonistas de receptores de la dopamina 2 o de receptores cannabinoides 1 son aún preliminares y no se han incorporado a la práctica clínica<sup>(201)</sup>.

## Antagonistas de los receptores de la histamina H<sub>2</sub>

Bloquean estos receptores en la célula parietal gástrica, lo que produce una disminución de la secreción ácida. Los antagonistas H<sub>2</sub> son más eficaces que el placebo para aliviar los síntomas de la ERGE y para la curación de la esofagitis, pero claramente inferiores a los IBP<sup>(202, 203)</sup>. El aumento de las dosis de antagonistas H<sub>2</sub> más allá de las dosis recomendadas, 2 veces/día, no mejora los resultados clínicos<sup>(204)</sup>.

En la actualidad los antagonistas H<sub>2</sub> en la ERGE pueden ser útiles en la práctica clínica en tres situaciones:

1. Como tratamiento sintomático puntual para el alivio rápido de los síntomas<sup>(205)</sup>.
2. En pautas de tratamiento descendente para suspender los IBP<sup>(206)</sup>.
3. Para el tratamiento del escape ácido nocturno, definido por pH-metría y que tenga asociación con los síntomas<sup>(207, 208)</sup>.

## Inhibidores de la bomba de protones

Bloquean de forma irreversible la bomba de protones activada en las células parietales gástricas. Actualmente se dispone en España de 5 IBP comercializados (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol y esomeprazol).

Los IBP se han mostrado más eficaces que el placebo y que los antagonistas H<sub>2</sub> para la remisión de los síntomas a corto plazo y en la curación de la esofagitis, con unas respuestas del 70-75 % de acuerdo con un metaanálisis<sup>(209)</sup>. También se han mostrado eficaces para mantener la remisión de los síntomas y la esofagitis en tratamientos de mantenimiento a largo plazo<sup>(210)</sup>. Para el tratamiento de mantenimiento en pacientes con ERGE no erosiva el tratamiento a demanda es coste-efectivo<sup>(211)</sup>.

Basándose en la potencia relativa de los diferentes IBP, dos metaanálisis han concluido que no existen diferencias en su capacidad para inhibir la secreción ácida a dosis equivalentes, y en la práctica a las dosis adecuadas son intercambiables<sup>(212, 213)</sup>. Otro metaanálisis no ha mostrado diferencias clínicamente relevantes entre los diferentes IBP, señalando únicamente que el esomeprazol puede ser ligeramente más eficaz en la esofagitis grave<sup>(214)</sup>. Cuando ocurre un fracaso terapéutico con dosis convencionales, una estrategia eficaz es doblar la dosis de IBP<sup>(215, 216)</sup>, pero no hay evidencia de que dosis mayores sean más eficaces.

## Seguridad de los inhibidores de la bomba de protones

El uso prolongado de IBP se ha puesto en relación con varios efectos adversos basándose en mecanismos fisiopatológicos propuestos o en asociaciones epidemiológicas, pero no ha sido evaluada la relación causa-efecto en ningún estudio prospectivo<sup>(217)</sup>.

### Infecciones

Se ha propuesto que la hipoclorhidria asociada con el uso de IBP altera uno de los mecanismos de defensa fundamental frente a los patógenos externos transmitidos por vía oral, lo que aumentaría la susceptibilidad a las infecciones

entéricas. Dos metaanálisis<sup>(218, 219)</sup> han evaluado la asociación, estimándose un riesgo relativo (RR) de 3,3 (1,8-6), consistente con infecciones por *Salmonella* y *Campylobacter*. Los IBP se han asociado también con un aumento del riesgo de infección por *Clostridium difficile*, señalándose un RR de 1,7 (1,5-2,8)<sup>(220)</sup>.

El uso de IBP se ha relacionado con otras infecciones. La microaspiración de un contenido gástrico con mayor carga bacteriana podría relacionarse con la neumonía adquirida en la comunidad. Un metaanálisis<sup>(221)</sup> señala un RR de 1,5 (1,2-2), aunque estudios posteriores no han confirmado dicha asociación<sup>(222)</sup>, por lo que la consideración es que, en caso de existir, dicha asociación es muy débil.

El uso prolongado de IBP se ha puesto en relación con un mayor riesgo de sobrecrecimiento bacteriano, señalando un metaanálisis<sup>(223)</sup> una moderada asociación, con un RR de 1,7 (1,2-2,4). Este riesgo aumentado podría relacionarse con una mayor translocación bacteriana en pacientes cirróticos y un aumento del riesgo de peritonitis bacteriana espontánea<sup>(224)</sup> y encefalopatía hepática<sup>(225)</sup>.

### Reducción de la absorción de micronutrientes

La absorción de vitamina B<sub>12</sub> puede verse interferida por el uso crónico de IBP debido a la falta de activación de la pepsina gástrica, que impide la liberación de la proteína transportadora y la unión al factor intrínseco de la vitamina. Un estudio ha mostrado un RR de 1,6 (1,5-1,7) de disminución sérica de la vitamina B<sub>12</sub><sup>(226)</sup>, aunque otro estudio no encontró asociación<sup>(227)</sup>, por lo que en general no se considera necesario realizar controles rutinarios de vitamina B<sub>12</sub> sérica durante tratamientos prolongados con IBP.

La hipoclorhidria producida por los IBP podría disminuir la oxidación del hierro ingerido disminuyendo su absorción, así como interferir con la absorción de magnesio. Se ha encontrado una asociación entre el uso de IBP y anemia ferropénica<sup>(228)</sup> y un metaanálisis reciente muestra una asociación con hipomagnesemia<sup>(229)</sup>.

Se ha propuesto que la hipoclorhidria produce una reducción de la absorción de calcio y que la hipergastrinemia podría inducir un hiperparatiroidismo secundario, promoviendo todo ello desmineralización ósea, osteoporosis y fracturas. Los estudios epidemiológicos muestran una asociación entre el uso de IBP y el riesgo de fractura<sup>(230)</sup>. Sin embargo, esta asociación es débil y no se ha observado una relación entre el uso mantenido durante 5 años o más de IBP y una menor densidad ósea<sup>(231)</sup>.

### Enfermedad renal

Varios estudios han mostrado una relación entre el uso mantenido de IBP y enfermedad renal crónica, confirmándolo un reciente metaanálisis<sup>(232)</sup>, aunque

se considera que dicha asociación es débil dada la baja calidad metodológica de los estudios.

### **Demencia**

Se ha observado en varios estudios una asociación epidemiológica entre el uso mantenido de IBP y la presencia de demencia<sup>(233)</sup>, aunque los resultados no son consistentes<sup>(234)</sup>.

En resumen, entre los efectos adversos atribuidos al uso prolongado de IBP, el aumento de riesgo de infecciones entéricas es consistente a lo largo de los estudios, presentando el resto de las asociaciones identificadas epidemiológicamente una asociación débil o moderada y no consistente. Desde el punto de vista práctico, no se recomienda realizar controles de micronutrientes en la mayoría de los pacientes ni controles analíticos o de densidad ósea<sup>(151)</sup>. Algunos expertos recomiendan la determinación periódica de magnesio sérico y B<sub>12</sub> solo en pacientes ancianos con enfermedad renal crónica o con malabsorción y diarrea crónica<sup>(235)</sup>.

## **PUNTOS CLAVE**

- 1.** Los antiácidos, el alginato y el combinado de ácido hialurónico, sulfato de condroitina y poloxámero son más eficaces que el placebo para el control de los síntomas leves. Los dos últimos son también más eficaces que el placebo para el control de síntomas que persisten a pesar del tratamiento con IBP.
- 2.** Los antagonistas H<sub>2</sub> son más eficaces que el placebo para mejorar los síntomas y curar la esofagitis pero inferiores a los IBP, por lo que su papel en el tratamiento de la ERGE está restringido a situaciones muy específicas.
- 3.** Los procinéticos aportan un discreto beneficio en el tratamiento de la ERGE.
- 4.** Los IBP son el tratamiento de elección en todos los escenarios clínicos que plantea la ERGE. No hay diferencias sustanciales a dosis equipotenciales entre los diferentes IBP.
- 5.** El baclofeno es una alternativa para la ERGE refractaria a IBP, especialmente útil en el manejo del reflujo no ácido.
- 6.** El uso prolongado de IBP parece aumentar ligeramente el riesgo de infecciones entéricas. No se ha demostrado asociación causal para otros efectos adversos con relación epidemiológica. No se recomienda en la actualidad realizar controles analíticos o de densidad ósea en la mayoría de los pacientes.

## OBJETIVOS

1. Describir las técnicas quirúrgicas empleadas en la ERGE y sus indicaciones.
2. Comparar los resultados de la cirugía con los del tratamiento médico.
3. Exponer las técnicas endoscópicas disponibles y sus beneficios para el tratamiento del reflujo.

## PRINCIPALES TÉCNICAS QUIRÚRGICAS Y SUS INDICACIONES

El abordaje quirúrgico del tratamiento para la ERGE se fundamenta en tres principios generales:

- Aumento de la porción intraabdominal del EEI.
- Aumento de la presión en la UGE.
- Reparación del hiato diafragmático.

La reparación del hiato ha demostrado tener un peso equiparable al de la funduplicatura para el control del RGE según datos manométricos<sup>(236)</sup>.

No existen criterios estrictos definidos para la selección de candidatos al tratamiento quirúrgico. Se recomienda valorarlo en pacientes con mal control del reflujo ácido<sup>(237)</sup> y también en situaciones en las que no es posible realizar tratamiento médico, como alergias o efectos secundarios a los IBP o deseo expreso del paciente de no seguirlo<sup>(238)</sup>.

Las características asociadas a una respuesta pobre al tratamiento quirúrgico tampoco son bien conocidas. La respuesta al tratamiento con IBP puede no solo apoyar el diagnóstico clínico de la ERGE, sino anticipar la respuesta sintomática a la cirugía. Parece que los pacientes con ERGE con buena respuesta a IBP también responden mejor a la cirugía si se compara con pacientes con respuesta parcial al tratamiento médico<sup>(239)</sup>. Aunque el enfoque quirúrgico

puede resultar eficaz en situaciones como la ERGE no erosiva<sup>(240)</sup> o los síntomas extraesofágicos laríngeos y/o respiratorios<sup>(241)</sup>, la selección ha de ser muy rigurosa ya que la respuesta a la cirugía no es siempre satisfactoria en este perfil de pacientes. Así pues, un correcto diagnóstico clínico apoyado por técnicas que permitan establecer correlación entre síntomas y eventos de RGE es clave para seleccionar a individuos que se beneficien del tratamiento quirúrgico (tabla 6). Establecer objetivos realistas en cuanto a lo que puede esperarse tras la intervención es clave para la satisfacción del paciente. Interrogar sobre síntomas solapados pero no relacionados con la ERGE (por ejemplo, epigastralgia, dispepsia, distensión abdominal, náuseas, vómitos, diarrea o rumiación) que no mejorarán tras la cirugía y descartar trastornos de la conducta alimentaria ayudará a tomar una decisión óptima<sup>(237)</sup>.

**Tabla 6** CRITERIOS PROPUESTOS DE RESPUESTA FAVORABLE O NO FAVORABLE A LA CIRUGÍA ANTIRREFLUJO

| Favorable  | No favorable   |
|--|--|
| ERGE erosiva   | ERGE no erosiva  |
| Correlación sintomática positiva   | Ausencia de correlación sintomática                              |
| Condiciones asociadas a organicidad:<br>· Hernia de hiato<br>· Hipotonía del EEI<br>· Reflujo nocturno<br>· Eventos de larga duración en pH/impedanciometría | Predominio de síntomas atípicos                                  |
|  | Hipersensibilidad esofágica (esófago hipersensible)              |
|  | Náuseas  |
|  | Aerofagia (eructo gástrico/supragástrico), síndrome de rumiación |
| Buena respuesta a IBP  | Respuesta parcial a IBP  |
| Motilidad esofágica normal   | Motilidad esofágica alterada                                     |
| Ausencia de patología funcional coexistente  | Diagnóstico de dispepsia funcional                               |
|  | Diagnóstico de trastorno funcional intestinal                    |

EEI: esfínter esofágico inferior; ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico; IBP: inhibidores de la bomba de protones.  
 Fuente: elaboración propia.

En el estudio previo a la cirugía se recomienda la realización de las siguientes pruebas<sup>(176)</sup>:

- **Gastroscoopia:** determina el comportamiento erosivo o no de la ERGE y descarta EB y lesiones malignas esofagagástricas.
- **Esofagograma con bario:** revela las características anatómicas esofágicas y de la UGE.
- **Manometría esofágica:** descarta trastornos motores subyacentes que pueden simular una clínica de RGE.

- pH-metría/impedanciometría de 24 horas: es determinante para el diagnóstico en pacientes con ERGE no erosiva. Permite calcular la asociación sintomática con eventos de RGE y genera datos comparativos pre- y postoperatorios en cuanto a la exposición ácida. En determinadas circunstancias, como en la gastritis atrófica o en pacientes en tratamiento con IBP, la impedanciometría de 24 horas puede aportar datos no obtenibles mediante la pH-metría (por ejemplo, reflujo débilmente ácido).

Revisaremos a continuación las técnicas quirúrgicas empleadas más habitualmente.

## Funduplicatura tipo Nissen laparoscópica

La técnica de Nissen, descrita en 1956, es considerada el *gold standard* y se realiza actualmente por vía laparoscópica. Consiste en la sección del ligamento frenoesofágico en su porción posterior hasta la exposición de la crura diafragmática. Posteriormente, la UGE se moviliza a la cavidad abdominal. Tras realizar una cruroplastia (estrechando el hiato diafragmático con un punto de sutura), se genera una funduplicatura de unos 2-3 cm de longitud empleando la cara anterior del *fundus*, que desde la parte posterior del esófago forma dos hemivalvas suturadas con dos puntos en la cara anterior del esófago, sin incluir su capa muscular<sup>(242)</sup> (figura 9).

**Figura 9** CORTE TRANSVERSAL DE FUNDUPLICATURA TIPO NISSEN



Cortesía de Dana Hamers, libre de derechos.

Fuente: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Doorsnede-Nissen\\_wiki.jpg?uselang=es](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Doorsnede-Nissen_wiki.jpg?uselang=es).

## Funduplicaturas parciales laparoscópicas

### Funduplicatura parcial laparoscópica anterior de 180° (Dor)

Requiere una disección del hiato esofágico reparándolo en su parte posterior y la construcción de una funduplicatura parcial suturando el *fundus* gástrico al esófago y al pilar hiatal derecho y al ápex hiatal mediante dos puntos.

### Funduplicatura parcial posterior de 270° (Toupet)

Consiste en la creación de una funduplicatura posterior de 270° con el fundus gástrico, que es suturado al esófago en sus porciones derecha e izquierda. A su vez, se fija la funduplicatura posterolateralmente al lado derecho de la crura diafragmática, dejando la porción anterior del esófago descubierta.

## Estudios comparativos entre las técnicas quirúrgicas

En general, la funduplicatura tipo Nissen laparoscópica (FNL) se realiza con predilección en EE.UU. y la funduplicatura parcial laparoscópica (FPL) es más habitual entre los grupos quirúrgicos europeos<sup>(237)</sup>. Los resultados de la FPL frente a la FNL se recogen en un metaanálisis que incluye a 1374 pacientes que provienen de 12 estudios randomizados aleatorizados, entre los que no existe heterogeneidad, con un seguimiento de 30,2 meses<sup>(243)</sup>. La FPL presentó una tasa menor de disfagia posoperatoria (OR: 0,44) y de imposibilidad para eructar (OR: 0,41). Los pacientes que recibieron una FNL presentaron un mejor control de la pirosis (OR: 1,94), aunque en ambos casos se obtuvo un control satisfactorio de los síntomas en general.

Otro metaanálisis, que comparó la FNL con FPL tipo Toupet en 478 y 461 pacientes, respectivamente, no encontró diferencias significativas en cuanto al control de la pirosis en los 1-3 años siguientes a la intervención. Sin embargo, la disfagia posoperatoria ocurrió más frecuentemente tras FNL en el período precoz (3-6 meses; OR: 3,34) y a medio-largo plazo (1-3 años; OR: 2,81). Ambas técnicas presentaron cifras similares de dolor torácico, diarrea y distensión abdominal a medio-largo plazo y cifras muy similares de satisfacción del paciente<sup>(244)</sup>.

Por último, un estudio clínico aleatorizado (ECA) doble ciego comparó la funduplicatura de Toupet con la de Dor en sendos grupos de 47 pacientes con un seguimiento a 12 meses<sup>(245)</sup>. Las cifras de disfagia medidas según la escala Dakkak<sup>(246)</sup> fueron similares entre grupos, así como el control de síntomas de RGE. El estudio de reflujo con gastroscopia y pH-metría ofreció cifras solapa-



bles entre ambos grupos. Algunos autores recomiendan técnicas parciales en casos de pacientes con contractilidad ausente (por ejemplo, esclerodermia), aunque no existen series extensas que estudien esta última circunstancia<sup>(247)</sup>.

## Nuevas técnicas quirúrgicas

### Implante magnético en el esfínter esofágico inferior

Esta técnica consiste en la implantación de un sistema de cuentas con un núcleo magnético unidas por un cable de titanio que forman un anillo alrededor del EEI. Los aumentos de presión en la luz esofágica permiten la apertura del dispositivo. Fue aprobado por la FDA en 2012. Pese a que por el momento no existen ECA, un estudio multicéntrico con 100 pacientes y seguimiento a 5 años demostró que cerca del 90 % de los pacientes consiguieron reducir la dosis de IBP al 50 %. Sin embargo la tasa de curación de esofagitis fue observada en menos del 50 % de la cohorte, 19 pacientes requirieron dilatación endoscópica por presentar disfagia y la retirada del dispositivo fue requerida en 7 casos<sup>(248)</sup>. En un metaanálisis comparativo con FNL, que incluyó a 688 pacientes con seguimiento durante 1 año, el implante magnético ofreció ventajas en cuanto a una menor duración del procedimiento quirúrgico y mayor facilidad para el eructo y el vómito posoperatorio. Las cifras de discontinuación de IBP y disfagia posoperatoria no fueron diferentes entre la FNL y el implante magnético<sup>(249)</sup>.

### Electroestimulación del esfínter esofágico inferior

Consiste en un dispositivo de estimulación bipolar con dos electrodos que se implantan laparoscópicamente en el EEI y un generador que se coloca en el espacio subcutáneo. Mediante un estimulador externo se generan ciclos de estimulación de 30 minutos durante 6-12 veces/día. Recibió la marca CE en 2012. En un estudio de seguimiento a 3 años se demostró una mejoría sintomática significativa, con un 73 % de pacientes que discontinuaron el tratamiento con IBP y normalizaron la exposición ácida en esófago distal. No se identificaron casos de disfagia ni de distensión abdominal secundarios a este tratamiento<sup>(250)</sup>.

## RESULTADOS COMPARADOS CON EL TRATAMIENTO MÉDICO

Son poco homogéneos entre los estudios existentes (tabla 7) y un metaanálisis que juzgó la calidad de la evidencia recogida en 5 ECA la calificó como

**Tabla 7** COMPARACIÓN ENTRE ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS QUE ESTUDIAN EL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO FRENTE AL MÉDICO (INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES)

| Estudio                                      | Tipo de estudio   | n (Qx-IBP) | Seguimiento | Control de los síntomas |
|--|-------------------|------------|-------------|-------------------------|
| Mahon et al, 2005 <sup>(19)</sup>            | ECA unicéntrico   | 109-108    | 1 año       | Favorable a Qx          |
| Anvari et al, 2011 <sup>(22)</sup>           | ECA unicéntrico   | 51-50      | 3 años      | Sin diferencias         |
| Galmiche et al, 2011 (LOTUS) <sup>(18)</sup> | ECA multicéntrico | 180-192    | 5 años      | Sin diferencias         |
| Grant et al, 2013 (REFLUX) <sup>(21)</sup>   | ECA multicéntrico | 111-106    | 5 años      | Favorable a Qx          |

(-): Sin datos; ECA: ensayo clínico aleatorizado; PEEL: presión del esfínter esofágico inferior; Qx: tratamiento quirúrgico.  
Fuente: elaboración propia.

muy baja<sup>(251)</sup>. Cabe destacar que la selección de pacientes se realizó de manera rigurosa, involucrando a aquellos con reflujo demostrado mediante pruebas endoscópicas y pH-metría y que respondieron al tratamiento con IBP.

Parece que el control de síntomas a largo plazo es similar entre el enfoque quirúrgico y el del tratamiento con IBP, si bien no hay estudios comparativos a más de 10 años<sup>(252)</sup>. La cirugía parece tener un mayor impacto a corto plazo en cuanto al control de síntomas y en la calidad de vida<sup>(253)</sup>, aunque con un declive de los resultados a largo plazo<sup>(254)</sup>. El estudio REFLUX demostró un mejor control del reflujo a los 5 años en el grupo con enfoque quirúrgico, siendo postulado como el más coste-eficaz. Se describió una mejor respuesta al tratamiento a mayor intensidad de los síntomas basales<sup>(255)</sup>. No obstante, el 44 % de los pacientes operados recurrieron al tratamiento con IBP al final del seguimiento, por lo que parece que evitar el tratamiento con IBP no debería ser la razón principal para elegir la cirugía. El grupo quirúrgico obtuvo más días/semana sin pirosis según Anvari et al.<sup>(256)</sup>, mientras que en el estudio LOTUS<sup>(252)</sup> el control de este síntoma fue similar con las dos terapias, aunque con un mejor control de la regurgitación en el grupo quirúrgico.

Tampoco existe uniformidad en cuanto a los resultados de la exposición ácida, con estudios que demuestran un similar control en ambos grupos<sup>(252, 256)</sup>, contrastando con el de Mahon et al.<sup>(253)</sup>, en el cual la cirugía parece superior a los IBP (exposición ácida del esófago distal en el grupo quirúrgico del 1,4 frente al 3,8 % en el grupo de IBP, con ambas cifras dentro de la normalidad).

|  | Calidad de vida | Uso de IBP tras Qx | Estudio económico | Resultados mano/pH-metría                         | Disfagia/distensión abdominal POS-Qx  |
|--|-----------------|--------------------|-------------------|---|---|
|  | Favorable a Qx  | -                  | -                 | > PEEI tras Qx<br>Exposición ácida favorable a Qx | Disfagia: 4,6 %   |
|  | Favorable a Qx  | 11,8 %             | -                 | > PEEI tras Qx.<br>Similar exposición ácida       | Disfagia: 7,8 %<br>Distensión: 13,7 %   |
|  | Sin diferencias | -                  | -                 | Similar exposición ácida                          | Qx:<br>· Disfagia: 11 % //<br>· Distensión: 40 %<br>IBP:<br>· Disfagia: 5 %<br>· Distensión: 28 % |
|  | Sin diferencias | 44 %               | Favorable a Qx    | -   | Sin diferencias   |

Las complicaciones posquirúrgicas oscilan entre el 3 y el 13,3 %, requiriendo en la mitad de los casos reintervención<sup>(252, 253, 256)</sup>. A medio plazo el 4,4 % de los pacientes necesitan una nueva cirugía anti-RGE, fundamentalmente por defectos en la funduplicatura<sup>(257)</sup>.

La disfagia es uno de los efectos no deseados tras la cirugía. En el estudio LOTUS se describió en el 11 % de los pacientes operados mediante FNL estandarizada comparado con el 5 % de los pacientes en tratamiento con IBP ( $p < 0,001$ )<sup>(252)</sup>. Los eventos relacionados con la retención de gas (distensión abdominal y meteorismo) también fueron significativamente más prevalentes en el grupo quirúrgico (40 frente al 28 % y 57 frente al 40 %, respectivamente). Sin embargo, el estudio REFLUX, en el que la técnica quirúrgica dependía de cada cirujano, no halló diferencias significativas en cuanto a disfagia y eventos relacionados con la retención del gas<sup>(257)</sup>.

La evidencia es escasa en lo que se refiere a la respuesta de los síntomas extraesofágicos a la cirugía y no hay estudios comparativos con el tratamiento con IBP. Un estudio retrospectivo con seguimiento a 4 años en 128 pacientes con síntomas atípicos y RGE describió una mejoría posquirúrgica del 65-75 % en síntomas del tipo tos, carraspera y molestias faríngeas<sup>(240)</sup>. Otro estudio prospectivo con 113 pacientes y seguimiento a 2 años observó una mejoría significativa de aproximadamente un 75 % en los síntomas atípicos, con una menor respuesta en pacientes con trastornos motores de hipomotilidad esofágica<sup>(258)</sup>. El asma bronquial también parece responder al tratamiento quirúr-

gico en un estudio retrospectivo de 30 casos, con un menor número de crisis diarias y una menor duración tras la intervención<sup>(259)</sup>.

No existe suficiente evidencia para recomendar la cirugía frente al tratamiento médico en pacientes con EB. Entre los datos a favor, un metaanálisis describió una tasa de remisión poscirugía del 35 % y una tasa de progresión del 8 %. Dicha remisión fue más probable en los casos de EB corto. Sin embargo, el único ECA a este respecto no encontró diferencias en cuanto a la progresión de EB a displasia o cáncer en 58 pacientes intervenidos frente a 43 pacientes con medicación anti-RGE (IBP o antagonistas de H<sub>2</sub>) en un seguimiento de 18 meses<sup>(260)</sup>.

## TRATAMIENTO ENDOSCÓPICO. RESULTADOS ACTUALES Y PERSPECTIVAS FUTURAS

A lo largo de los últimos años han emergido diversas técnicas endoscópicas para el tratamiento de la ERGE. Todas ellas han sido enfocadas a aumentar el tono del EEI y/o su porción abdominal. Pero ninguna en la reparación del hiato, parte fundamental del tratamiento intervencionista. Esta es una de las razones más probables por las que no existe una técnica endoscópica de referencia que haya conseguido resultados sólidos a largo plazo. Otros enfoques, como la inyección de sustancias formadoras de masa, han sido retirados antes de finalizar sus estudios piloto por falta de eficacia y por la aparición de efectos secundarios<sup>(261)</sup>.

Generalizando, los criterios para la selección de candidatos están condicionados por varias circunstancias:

- Ausencia de una HH > 3 cm.
- Ausencia de esofagitis superior al grado B de Los Ángeles.
- Ausencia de EB.
- Ausencia de membranas o anillos esofágicos.
- Pacientes no obesos.

A continuación se exponen las técnicas más frecuentemente empleadas.

### Radiofrecuencia

La aplicación de RF en la UGE es el procedimiento con más trayectoria entre los tratamientos endoscópicos. Fue aprobada por la FDA en 2000 y sigue presente en la bibliografía científica actual. Consiste en la aplicación de RF a través de 4 elec-

trodos montados sobre un globo de 20 Fr que penetran en la capa muscular de la UGE. Es un proceso seguro y con una curva de aprendizaje corta. Su mecanismo de acción es desconocido. Los autores proponen un descenso en la distensibilidad de la UGE secundaria a fibrosis tras la RF, pero estudios con planimetría han demostrado que esta no se modifica tras el tratamiento. En el mismo artículo, tras comparar la RF con un procedimiento simulado, se demostró una mejoría sintomática que no se acompañó de diferencias en cuanto a la exposición ácida ni a la presión del EEI en pruebas funcionales esofágicas y tampoco en el grado de esofagitis péptica<sup>(262)</sup>. Por lo tanto, un mecanismo de acción plausible sería la disminución de la sensibilidad al reflujo ácido por destrucción de nociceptores a través de la RF. No obstante, el metaanálisis más reciente, que incluye 28 estudios (4 ECA), demostró una respuesta sintomática con mejoría de 3 puntos porcentuales en la exposición ácida, si bien únicamente el 51 % de los pacientes pudieron discontinuar la toma de IBP<sup>(263)</sup>. La RF también ha sido estudiada en una cohorte prospectiva de 18 pacientes con síntomas refractarios a FNL con una buena respuesta a 10 años y se ha sugerido este procedimiento como estrategia de rescate en pacientes no respondedores a la cirugía<sup>(264)</sup>.

La mejoría en síntomas atípicos tras RF (carraspeo, tos y *globus* faríngeo) es significativa en algunos estudios, aunque parece inferior a la obtenida por técnicas quirúrgicas<sup>(265)</sup>.

## Funduplicatura endoscópica

Los dispositivos de funduplicatura endoscópica (FE) han sido progresivamente modificados, probablemente al no encontrar una solución que permita un resultado adecuado. Actualmente se emplean dispositivos *sobre el endoscopio* que crean una funduplicatura parcial de al menos 270° y 2-3 cm de longitud. Se consigue a través de la aposición del *fundus* al esófago distal y fijándolo con tensores en forma de *H* de unos 7,5 mm. Son procedimientos seguros y que pueden efectuarse en más de una ocasión en un mismo paciente, aunque algunos diseños se han dejado de emplear por su falta de eficacia a largo plazo.

En un estudio con 60 pacientes comparativo con IBP y con crossover entre grupos la FE consiguió un mejor control de los síntomas, incluso extraesofágicos, con un control similar de la exposición ácida a corto plazo. Al año de la FE, pese a identificar mejor calidad de vida, no se objetivaron diferencias en la exposición ácida respecto a la basal y el 61 % de los pacientes requirieron tratamiento con IBP. Un ECA doble ciego comparó a pacientes que recibieron FE con otros a los que se les realizó un procedimiento falso. A los 6 meses los pacientes sometidos

a FE pasaron más días libres de síntomas (197 frente a 107;  $p < 0,001$ ) y se evidenció una mejoría estadística en cuanto al consumo de IBP, exposición ácida, curación de esofagitis y calidad de vida respecto a la intervención falsa<sup>(266)</sup>. Un metaanálisis que incluyó a 963 pacientes provenientes de 5 ECA y 13 estudios prospectivos<sup>(267)</sup> demostró la misma tendencia que los estudios anteriores: una satisfacción con el tratamiento en el 69 % de los pacientes a 6 meses que disminuye conforme aumenta el tiempo de seguimiento. La tasa de complicaciones fue del 2,4 % (fundamentalmente hemorragia y perforaciones).

Recientemente se ha patentado un dispositivo para realizar FE guiada por ecoendoscopia. Detectando mediante ultrasonografía endoscópica (USE) el sitio óptimo de sutura (línea Z de la UGE), se realiza una funduplicatura anterior a través de un sistema de engrapado endoscópico. Un estudio prospectivo multicéntrico con un seguimiento de 4 años en 39 pacientes ha demostrado mejoría sintomática persistente y el 69,4 % de pacientes no requirieron IBP a diario (aunque con un consumo medio por individuo de 12,8 mg). Además, únicamente el 37,1 % de los participantes normalizaron las cifras de exposición ácida esofágica a los 6 meses<sup>(268)</sup>.

## Mucosectomía antirreflujo

La mucosectomía antirreflujo (ARMS) consiste en la resección o disección endoscópica de la mucosa gástrica de la UGE. La fibrosis generada por la cicatrización estrecha la UGE y disminuye su distensibilidad. Este concepto deriva de los procedimientos de resección/disección empleados para el tratamiento del EB con displasia.

El estudio que incluye a un mayor número de pacientes es el presentado en un resumen de Inoue et al.<sup>(269)</sup> con mejoría sintomática, reducción de la exposición ácida e interrupción de IBP en el 55 % de 67 pacientes. No existen por el momento ECA ni estudios prospectivos publicados con esta técnica.

## CONCLUSIONES

Pese a que este es un documento eminentemente práctico, la evidencia actual sobre el enfoque invasivo comparado con el tratamiento médico para la ERGE no es lo suficientemente demostrativa sobre cuál es la mejor elección. Por esa razón, en este capítulo se han revisado los estudios más destacados, sugiriendo al lector una decisión terapéutica basándose en su interpretación y en el acuerdo con el paciente.

## PUNTOS CLAVE

- 1.** Ambos tratamientos, médico y quirúrgico, controlan adecuadamente los síntomas y las repercusiones de la ERGE en la mayoría de los casos. La cirugía parece proporcionar un mejor control sintomático, especialmente a corto plazo, pero sus riesgos y efectos adversos deben ser considerados.
- 2.** La indicación de la cirugía se establece en pacientes con buena correlación entre síntomas/lesiones y RGE, en los que el tratamiento médico es insuficiente para su control o no puede ser administrado, o bien por deseo expreso del paciente convenientemente informado.
- 3.** La técnica quirúrgica considerada *gold standard* es la FNL, aunque las FPL obtienen resultados similares.
- 4.** La evidencia existente no permite determinar una mayor eficacia del enfoque quirúrgico sobre el tratamiento médico para el control de la ERGE (incluido el EB).
- 5.** Existen tratamientos endoscópicos alternativos a las terapias convencionales, pero ninguno de ellos ha demostrado una eficacia suficiente que permita equipararlo a las opciones médico-quirúrgicas establecidas.



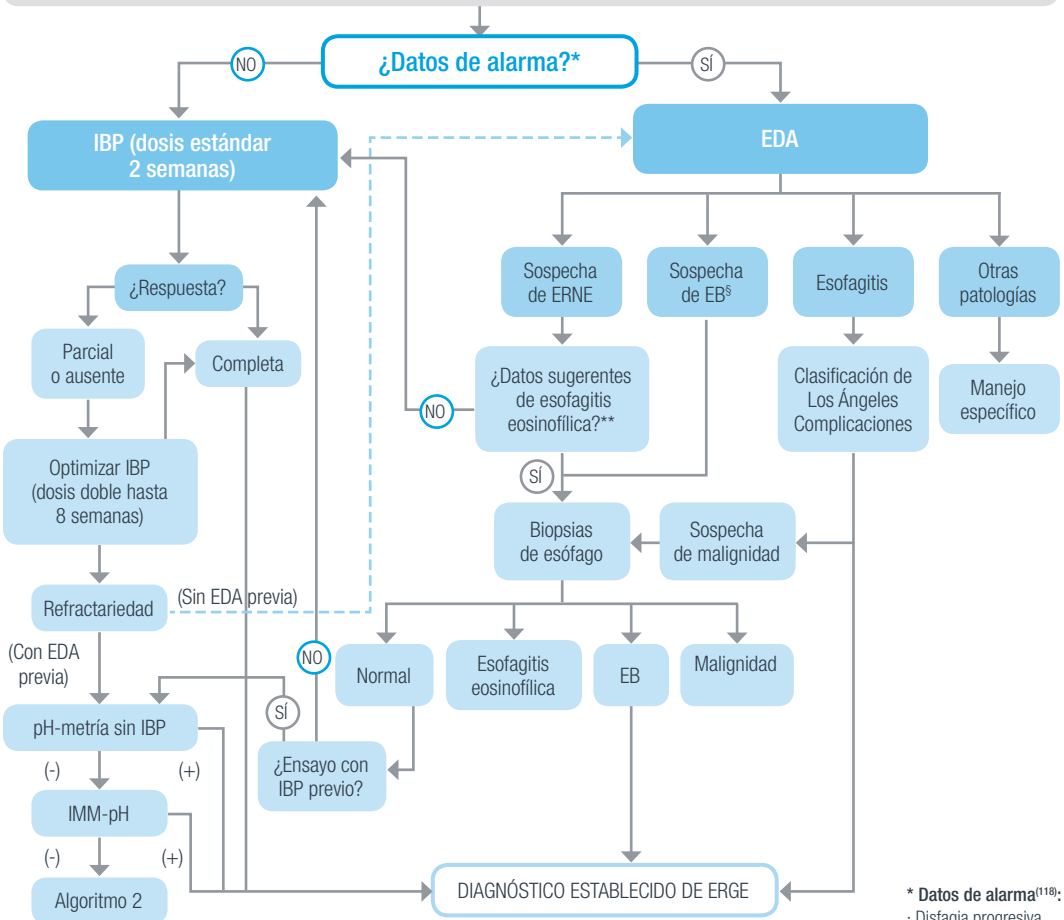


# ALGORITMOS DE MANEJO DIAGNÓSTICO-TERAPÉUTICO

# 9

## Algoritmo 1 DIAGNÓSTICO INICIAL EN PACIENTES CON SÍNDROME TÍPICO

Pirosis y/o regurgitación sin síntomas abdominales o con *Helicobacter pylori* negativo (o erradicado)  
Se ha confirmado que los síntomas no son atribuibles a otras patologías\* (posible uso de cuestionarios de síntomas)



(+): prueba patológica (en pH-metría, tiempo de exposición al ácido [TEA] >6 %<sup>(165)</sup>) y asociación temporal entre síntomas y reflujo;  
EB: esófago de Barrett; EDA: endoscopia digestiva alta; ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico; ERNE: enfermedad por reflujo no erosiva; IBP: inhibidor de la bomba de protones; IMM-pH: impedancia multicanal con pH-metría.

§ Considerar que en el paciente con EB la esofagitis puede ocultarla metaplasia.

Fuente: elaboración propia.

\* Datos de alarma<sup>(118)</sup>:

- Disfagia progresiva
- Anemia ferropénica o ferropenia
- Sangrado digestivo
- Vómitos recidivantes
- Pérdida ponderal
- Masa epigástrica

**Algoritmo 1 DIAGNÓSTICO INICIAL EN PACIENTES CON SÍNDROME TÍPICO (continuación)**

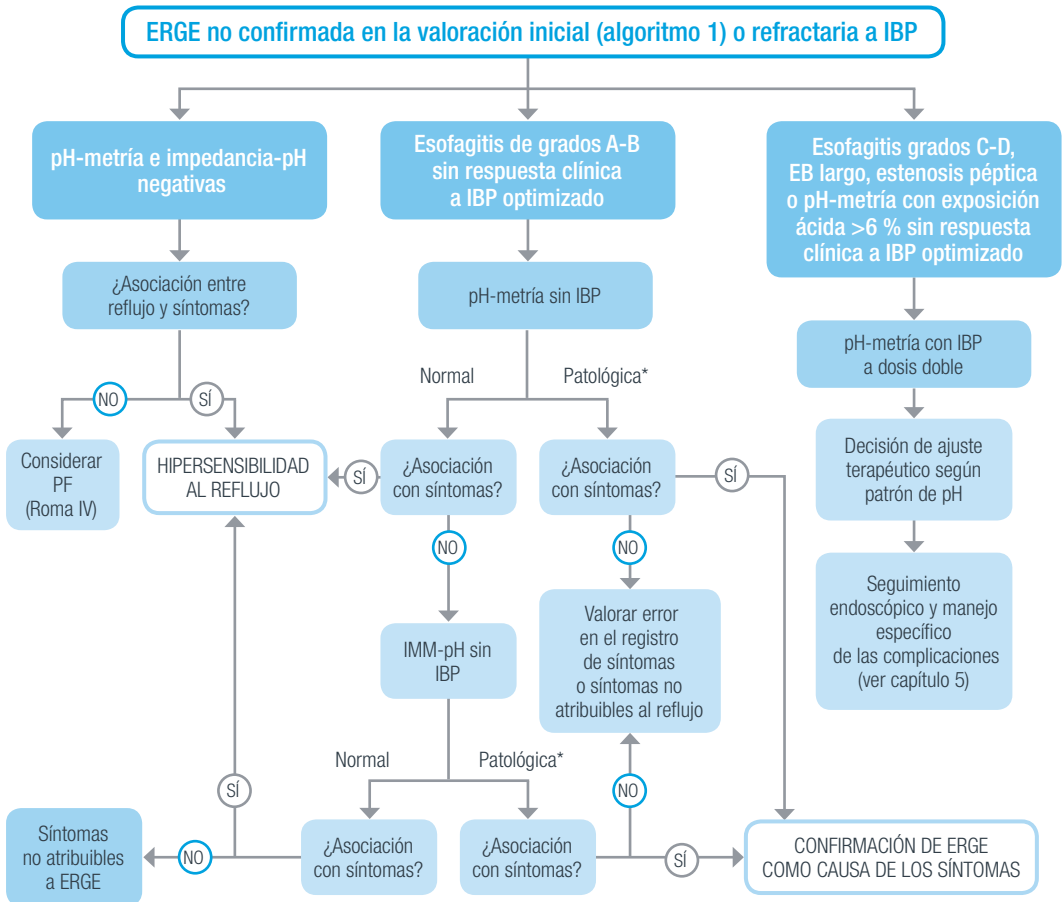
# Confirmación de que los síntomas típicos no obedecen a otras patologías:

- Pueden confundirse con pirosis:
  - Ardor en el epigastrio: síndrome del dolor epigástrico (dispepsia funcional)
  - Acidez en la boca (síndrome de boca ardiente), mal sabor de boca, amargor (descartar el efecto de los fármacos)
- Pueden confundirse con regurgitación:
  - Síndrome de rumiación
  - Síndrome de eructación

\*\* Datos sugerentes de esofagitis eosinofílica<sup>(270)</sup>:

- Criterios clínicos: disfagia/impacción. En pacientes con otros síntomas esofágicos refractarios a IBP, la esofagitis eosinofílica está presente hasta en el 7 %. Debe considerarse la biopsia, especialmente en el contexto de comorbilidad atópica o alergia alimentaria mediada por inmunoglobulina E
- Criterios endoscópicos: exudados, edema, estrías longitudinales, fragilidad mucosa, anillos y estenosis

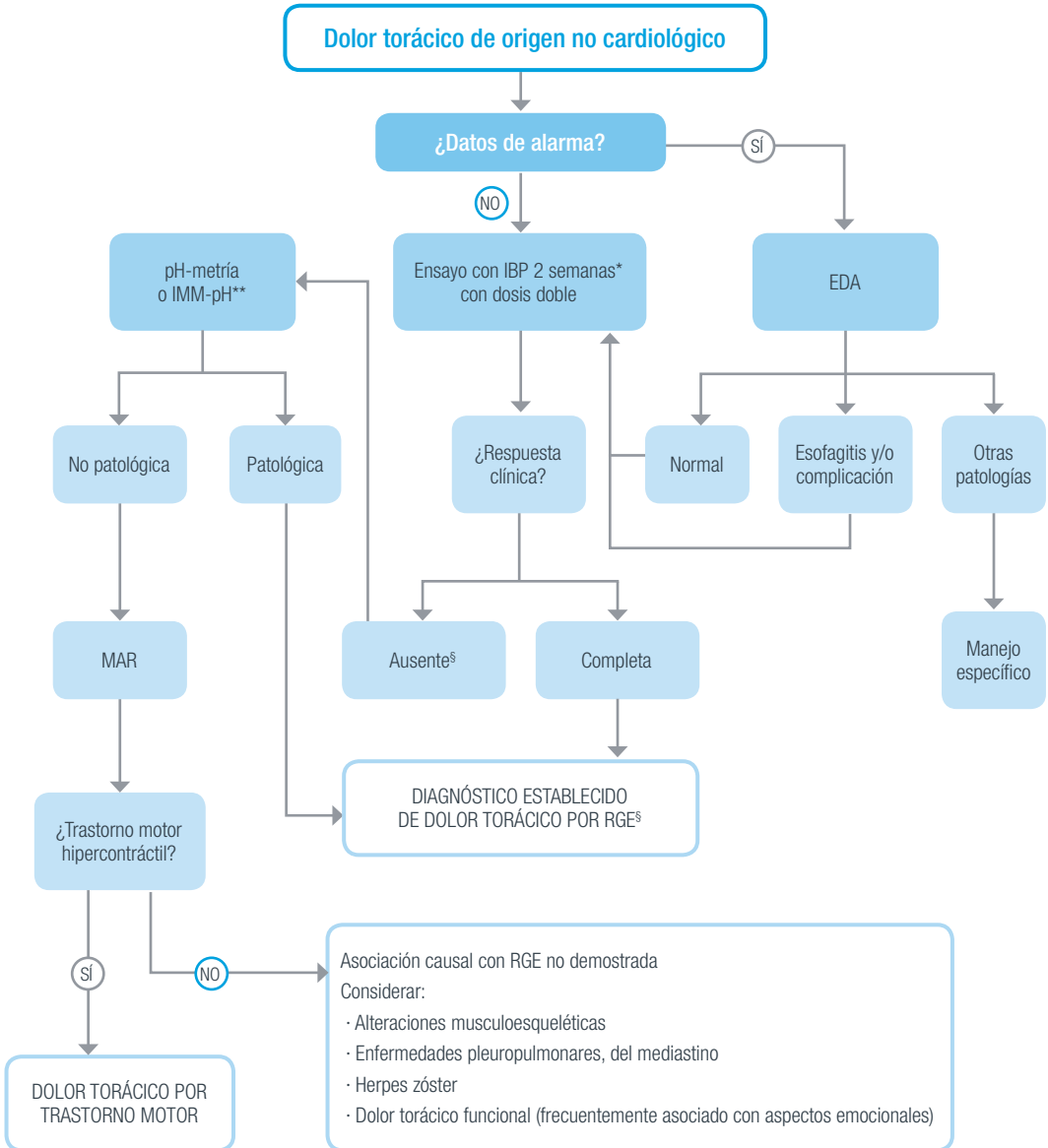
**Algoritmo 2 DIAGNÓSTICO AVANZADO EN PACIENTES CON SÍNDROME TÍPICO. ESCENARIOS COMPLEJOS**



EB: esófago de Barrett; ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico; IBP: inhibidor de la bomba de protones; IMM-pH: impedancia multicanal con pH-metría; PF: pirosis funcional.

\* Medición de pH patológica: TEA > 6 %. Con TEA límite (4-6 %) es útil considerar el número de reflujo ácido y parámetros de IMM como valor medio de impedancia nocturna e índice de ondas peristálticas inducidas por la deglución posreflujo.

Fuente: elaboración propia.

**Algoritmo 3** DIAGNÓSTICO EN PACIENTES CON SÍNDROME DEL DOLOR TORÁCICO NO CARDIOLÓGICO


EDA: endoscopia digestiva alta; IBP: inhibidor de la bomba de protones; IMM-pH: impedancia multicanal con pH-metría; MAR: manometría de alta resolución; RGE: reflujo gastroesofágico.

§ Algunos autores sugieren EDA si no se realizó de inicio por datos de alarma.

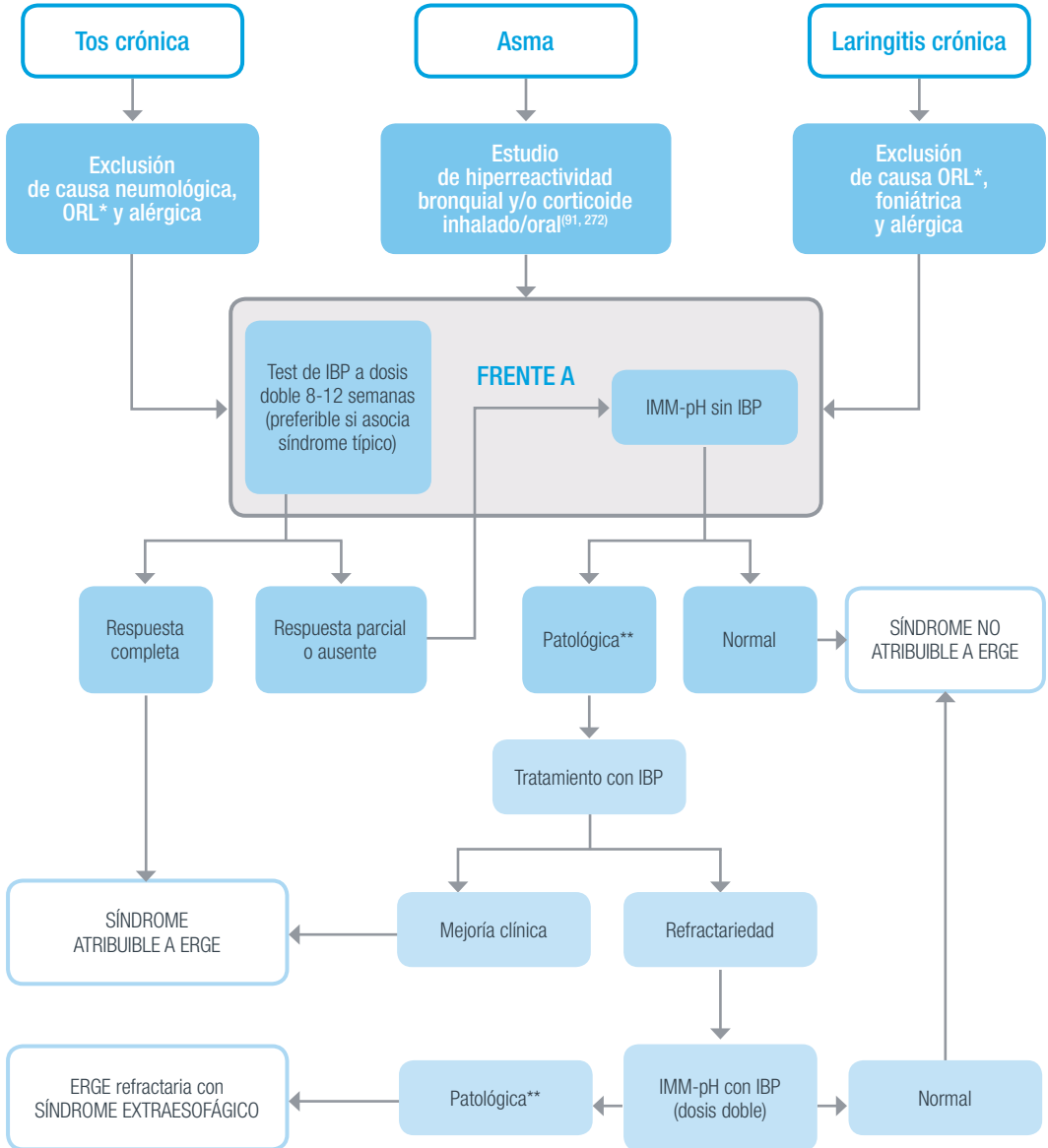
\* Aunque la mayoría de los estudios evalúan el ensayo con IBP durante 2 semanas, se considera admisible prolongar el test (8 semanas)<sup>(97)</sup>.

\*\* La IMM-pH parece mejorar el rendimiento diagnóstico respecto a la pH-metría. La prueba suele realizarse sin IBP, salvo la existencia de pruebas evidentes de RGE<sup>(27)</sup>.

Fuente: elaboración propia.

Algoritmo 4

DIAGNÓSTICO EN PACIENTES CON SÍNDROMES EXTRAESOFÁGICOS CON ASOCIACIÓN ESTABLECIDA CON LA ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO



ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico; IBP: inhibidor de la bomba de protones; IMM-pH: impedancia multicanal con pH-metría; ORL: otorrinolaringológica.

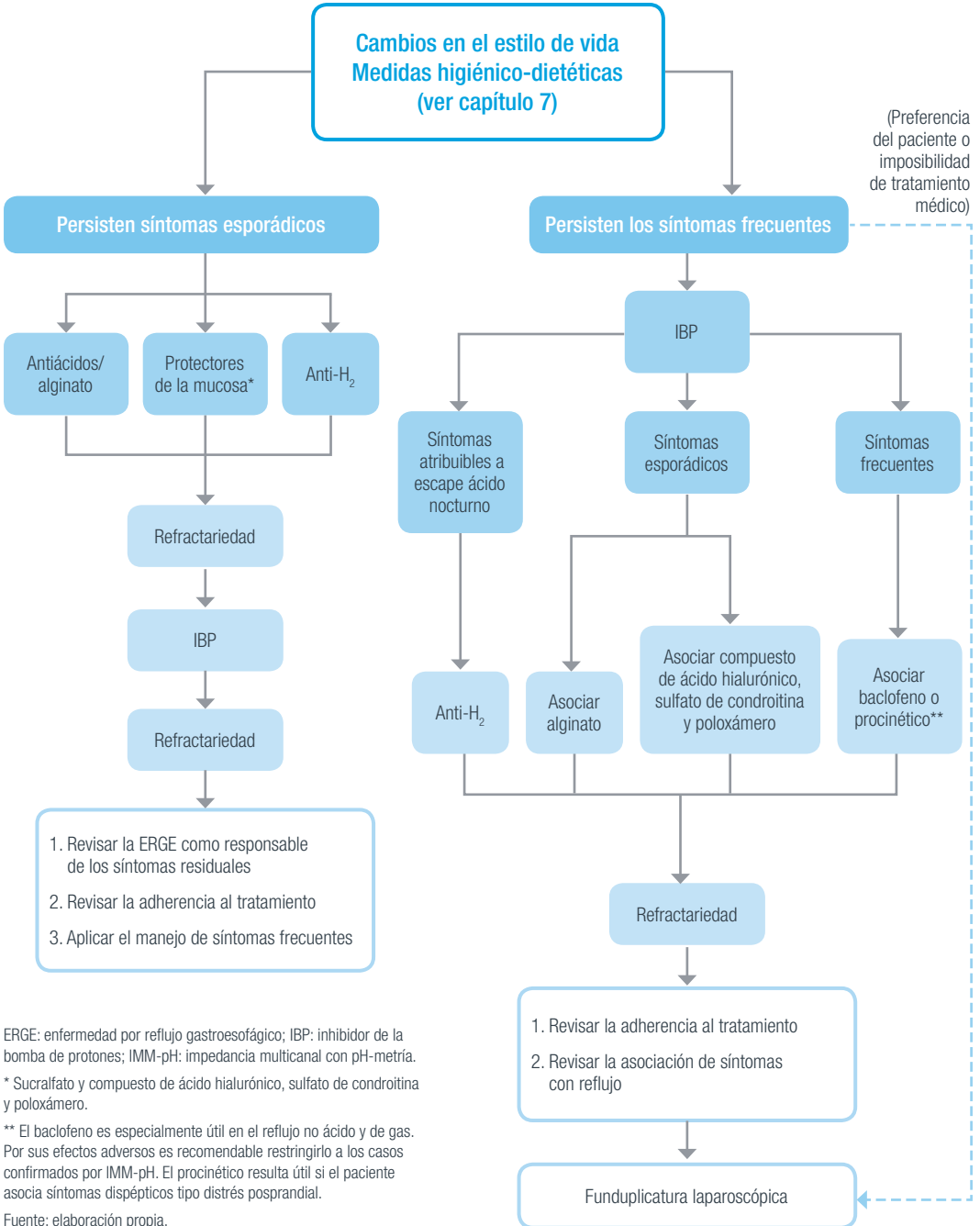
\* Se recomienda usar escalas (Reflux Finding Score) y considerar solo hallazgos laringoscópicos con especificidad demostrada (ver apartado "Métodos en evaluación en manifestaciones supraesofágicas" del capítulo 6).

\*\* En el caso de la tos puede realizarse un análisis reflujo/síntomas, si bien debe considerarse que no ha sido estandarizado para este síntoma.

Fuente: elaboración propia.

Algoritmo 5

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO CON DIAGNÓSTICO ESTABLECIDO



ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico; IBP: inhibidor de la bomba de protones; IMM-pH: impedancia multicanal con pH-metría.

\* Sucralfato y compuesto de ácido hialurónico, sulfato de condroitina y poloxámero.

\*\* El baclofeno es especialmente útil en el reflujo no ácido y de gas. Por sus efectos adversos es recomendable restringirlo a los casos confirmados por IMM-pH. El procinético resulta útil si el paciente asocia síntomas dispépticos tipo distrés posprandial.

Fuente: elaboración propia.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Vakil N, van Zanten SV, 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;101:1900-20.
2. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:308-28.
3. Aziz Q, Fass R, Gyawali CP, Miwa H, Pandolfino JE, Zerbib F. Functional Esophageal Disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1368-79.
4. Gisbert JP, Calvet X, Ferrández J, Mascort J, Alonso-Coello P, Marzo M; Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria. Guía de práctica clínica sobre el manejo del paciente con dispepsia. Actualización 2012. *Gastroenterol Hepatol*. 2012;35(10):725.e1-38.
5. Waldum HL, Sørdal O, Fossmark R. Proton pump inhibitors (PPIs) may cause gastric cancer—clinical consequences. *Scand J Gastroenterol*. 2018;53(6):639-42.
6. Sánchez Delgado J, García-Iglesias P, Titó L, Puig I, Planella M, Gené E, et al. Actualización en el manejo de la infección por *Helicobacter pylori*. Documento de posicionamiento de la Societat Catalana de Digestologia. *Gastroenterol Hepatol*. 2018;41(4):272-80.
7. Vaezi MF, Pandolfino JE, Vela MF, Shaheen NJ. White Paper AGA: Optimal Strategies to Define and Diagnose Gastroesophageal Reflux Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15:1162-72.
8. Savarino E, Bredenoord AJ, Fox M, Pandolfino JE, Roman S, Gyawali CP; International Working Group for Disorders of Gastrointestinal Motility and Function. Advances in the physiological assessment and diagnosis of GERD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15(5):665-76.
9. 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.
10. Díaz-Rubio M, Moreno-Elola-Olaso C, Rey E, Locke GR 3<sup>rd</sup>, Rodríguez-Artalejo F. Symptoms of gastro-oesophageal reflux: prevalence, severity, duration and associated factors in a Spanish population. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;19:95-105.
11. 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.
12. Ruigómez A, García Rodríguez LA, Wallander MA, Johansson S, Graffner H, Dent J. Natural history of gastro-oesophageal reflux disease diagnosed in general practice. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20:751-60.
13. Kotzan J, Wade W, Yu HH. Assessing NSAID prescription use as a predisposing factor for gastroesophageal reflux disease in a Medicaid population. *Pharm Res*. 2001;18:1367-72.
14. Ponce J, Beltrán B, Ponce M, Zapardiel J, Ortiz V, Vegazo O, et al.; Members of the IBERGE study group. Impact of gastroesophageal reflux disease on the quality of life of Spanish patients: the relevance of the biometric factors and the severity of symptoms. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2009;21:620-9.
15. Gisbert JP, Cooper A, Karagiannis D, Hatlebakk J, Agreus L, Jablonowski H, et al. Impact of gastroesophageal reflux disease on work absenteeism, presenteeism and productivity in daily life: a European observational study. *Health Qual Life Outcomes*. 2009;7:90.
16. Toghiani S, Wahlqvist P, Johnson DA, Bolge SC, Liljas B. The burden of disrupting gastro-oesophageal reflux disease: a database study in US and European cohorts. *Clin Drug Investig*. 2010;30(3):167-78.
17. Suzuki H, Matsuzaki J, Masaoka T, Inadomi JM. Greater loss of productivity among Japanese workers with Gastro-Esophageal Reflux Disease (GERD) symptoms that persist vs resolve on medical therapy. *Neurogastroenterol Motil*. 2014;26(6):764-71.
18. Bruley des Varannes S, Löffman HG, Karlsson M, Wahlqvist P, Ruth M, Furstnau ML, et al. Cost and burden of gastroesophageal reflux disease among patients with persistent symptoms despite proton pump inhibitor therapy: an observational study in France. *BMC Gastroenterol*. 2013;13:39.
19. Becher A, Dent J. Systematic review: ageing and gastro-oesophageal reflux disease symptoms, oesophageal function and reflux oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33(4):442-54.
20. Nilsson M, Johnsen R, Ye W, Hveem K, Lagergren J. Prevalence of gastro-oesophageal reflux symptoms and the influence of age and sex. *Scand J Gastroenterol*. 2004;39(11):1040-5.
21. Craven MR, Kia L, O'Dwyer LC, Stern E, Taft TH, Keefer L. Systematic review: methodological flaws in racial/ethnic reporting for gastroesophageal reflux disease. *Dis Esophagus*. 2018;31:3.
22. El-Serag HB, Petersen NJ, Carter J, Graham DY, Richardson P, Genta RM, et al. Gastroesophageal reflux among different racial groups in the United States. *Gastroenterology*. 2004;126(7):1692-9.
23. Niu CY, Zhou YL, Yan R, Mu NL, Gao BH, Wu FX, et al. Incidence of gastroesophageal reflux disease in Uygur and Han Chinese adults in Urumqi. *World J Gastroenterol*. 2012;18(48): 7333-40.
24. Corley DA, Kubo A, Zhao W. Abdominal obesity, ethnicity and gastro-oesophageal reflux symptoms. *Gut*. 2007;56:756-62.
25. Barak N, Ehrenpreis ED, HJ, Sitrin MD. Gastro-oesophageal reflux disease in obesity: pathophysiological and therapeutic considerations. *Obes Rev*. 2002;3(1):9-15.
26. 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. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(3):376-82.

27. Fox M, Barr C, Nolan S, Lomer M, Anggiansah A, Wong T. The effects of dietary fat and calorie density on esophageal acid exposure and reflux symptoms. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007; 5(4):439-44.
28. Newberry C, Lynch K. Can We Use Diet to Effectively Treat Esophageal Disease? A Review of the Current Literature. *Curr Gastroenterol Rep.* 2017;19(8):38.
29. Fass R, Quan SF, O'Connor GT, Ervin A, Iber C. Predictors of heartburn during sleep in a large prospective cohort study. *Chest.* 2005; 127(5):1658-66.
30. Kim J, Oh SW, Myung SK, Kwon H, Lee C, Yun JM, et al. Association between coffee intake and gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. *Dis Esophagus.* 2014;27(4):311-7.
31. Pandolfino JE, Bianchi LK, Lee TJ, Hirano I, Kahrilas PJ. Esophago-gastric junction morphology predicts susceptibility to exercise-induced reflux. *Am J Gastroenterol.* 2004;99(8):1430-6.
32. Herregods TV, van Hoesj FB, Oors JM, Bredenoord AJ, Smout AJ. Effect of Running on Gastroesophageal Reflux and Reflux Mechanisms. *Am J Gastroenterol.* 2016;111(7):940-6.
33. Collings KL, Pierce Pratt F, Rodríguez-Stanley S, Bemben M, Miner PB. Esophageal reflux in conditioned runners, cyclists, and weightlifters. *Med Sci Sports Exerc.* 2003;35:730-5.
34. Carlson DA, Hirano I. Editorial: Reflux While Running: Something to Belch About. *Am J Gastroenterol.* 2016;111(7):947-8.
35. Eherer AJ, Netolitzky F, Högenauer C, Puschnig G, Hinterleitner TA, Scheidl S, et al. Positive effect of abdominal breathing exercise on gastroesophageal reflux disease: a randomized, controlled study. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(3):372-8.
36. Ong AM, Chua LT, Khor CJ, Asokkumar R, S/O Namasivayam V, Wang YT. Diaphragmatic Breathing Reduces Belching and Proton Pump Inhibitor Refractory Gastroesophageal Reflux Symptoms. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16(3):407-16e2.
37. Ness-Jensen E, Lagergren J. Tobacco smoking, alcohol consumption and gastro-oesophageal reflux disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2017;31(5):501-8.
38. Nilsson M, Johnsen R, Ye W, Hveem K, Lagergren J. Lifestyle related risk factors in the aetiology of gastro-oesophageal reflux. *Gut.* 2004;53(12):1730-5.
39. Ness-Jensen E, Lindam A, Lagergren J, Hveem K. Tobacco smoking cessation and improved gastroesophageal reflux: a prospective population-based cohort study: the HUNT study. *Am J Gastroenterol.* 2014;109(2):171-7.
40. Mohammed I, Nightingale P, Trudgill NJ. Risk factors for gastro-oesophageal reflux disease symptoms: a community study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;21(7):821-7.
41. Hallan A, Bomme M, Hveem K, Møller-Hansen J, Ness-Jensen E. Risk factors on the development of new-onset gastroesophageal reflux symptoms. A population-based prospective cohort study: the HUNT study. *Am J Gastroenterol.* 2015;110(3):393-400;quiz 1.
42. Ruzsniowski P, Soufflet C, Barthélémy P. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use as a risk factor for gastro-oesophageal reflux disease: an observational study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;28(9):1134-9.
43. Martín de Argila C, Martínez-Jiménez P. Epidemiological study on the incidence of gastroesophageal reflux disease symptoms in patients in acute treatment with NSAIDs. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013;7(1):27-33.
44. Van Soest EM, Dieleman JP, Siersema PD, Schoof L, Sturkenboom MC, Kuipers EJ. Tricyclic antidepressants and the risk of reflux esophagitis. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:1870-7.
45. Ciriza de los Rios C, Canga-Rodríguez-Valcárcel F, Castel de Lucas I, Lora-Pablos D, de la Cruz-Bértolo J, Castellano-Tortajada G. How useful is esophageal high resolution manometry in diagnosing gastroesophageal junction disruption: causes affecting this disruption and its relationship with manometric alterations and gastroesophageal reflux. *Rev Esp Enferm Dig.* 2014;106(1):22-9.
46. Boeckxstaens G, El-Serag HB, Smout AJ, Kahrilas PJ. Republished: symptomatic reflux disease: the present, the past and the future. *Postgrad Med J.* 2015;91(1071):46-54.
47. Kaltenbach T, Crockett S, Gerson LB. Are lifestyle measures effective in patients with gastroesophageal reflux disease? An evidence-based approach. *Arch Intern Med.* 2006;166(9):965-71.
48. Ness-Jensen E, Hveem K, El-Serag H, Lagergren J. Lifestyle intervention in gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14(2):175-82. e1-3.
49. Kandulski A, Malfertheiner P. *Helicobacter pylori* and gastroesophageal reflux disease. *Curr Opin Gastroenterol.* 2014; 30(4):402-7.
50. Bor S, Kitapcioglu G, Kasap E. Prevalence of gastroesophageal reflux disease in a country with a high occurrence of *Helicobacter pylori*. *World J Gastroenterol.* 2017;23(3):525-32.
51. Sjomina O, Heluwaert F, Moussata D, Leja M. *Helicobacter pylori* infection and nonmalignant diseases. *Helicobacter.* 2017;22(Suppl. 1): e12408.
52. Dore MP, Pes GM, Bassotti G, Farina MA, Marras G, Graham DY. Risk factors for erosive and non-erosive gastroesophageal reflux disease and Barrett's esophagus in Northern Sardinia. *Scand J Gastroenterol.* 2016;51(11):1281-7.
53. Mohammed I, Cherkas LF, Riley SA, Spector TD, Trudgill NJ. Genetic influences in gastro-oesophageal reflux disease: a twin study. *Gut.* 2003;52:1085-9.
54. Cameron AJ, Lagergren J, Henriksson C, Nyren O, Locke GR 3<sup>rd</sup>, Pedersen NL. Gastroesophageal reflux disease in monozygotic and dizygotic twins. *Gastroenterology.* 2002;122:55-9.
55. Bonfiglio F, Hysi PG, Ek W, Karhunen V, Rivera NV, Männikkö M, et al. A meta-analysis of reflux genome-wide association studies in 6750 Northern Europeans from the general population. *Neurogastroenterol Motil.* 2017;29(2).
56. Tack J, Pandolfino JE. Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology.* 2018;154(2):277-88.
57. Gyawali CP, Roman S, Bredenoord AJ, Fox M, Keller J, Pandolfino JE, et al. Classification of esophageal motor findings in gastro-esophageal reflux disease: Conclusions from an international consensus group. *Neurogastroenterol Motil.* 2017;29(12):1-15. e13104.
58. Zagorodnyuk VP, Chen BN, Brookes SJH. Intraganglionic laminar endings are mechano-transduction sites of vagal tension receptors in the guinea-pig stomach. *J Physiol.* 2001;534(Part 1):255-68.
59. Altan E, Blondeau K, Pauwels A, Farré R, Tack J. Evolving pharmacological approaches in gastroesophageal reflux disease. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2012;17(3):347-59.
60. Sloan S, Rademaker AW, Kahrilas PJ. Determinants of gastroesophageal junction incompetence: hiatal hernia, lower esophageal sphincter, or both? *Ann Intern Med.* 1992;117(12):977-82.

61. Van Herwaarden MA, Samsom M, Smout AJPM. Excess gastroesophageal reflux in patients with hiatus hernia is caused by mechanisms other than transient LES relaxations. *Gastroenterology*. 2000;119(6):1439-46.
62. Lin S, Ke M, Xu J, Kahrilas PJ. Impaired esophageal emptying in reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 1994;89(7):1003-6.
63. Savarino E, Zentilin P, Frazzoni M, Cuoco DL, Pohl D, Dulbecco P, et al. Characteristics of gastro-esophageal reflux episodes in Barrett's esophagus, erosive esophagitis and healthy volunteers. *Neurogastroenterol Motil*. 2010;22(10):e280.
64. 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.
65. Khan BA, Sodhi JS, Zargar SA, Javid G, Yattoo GN, Shah A, et al. Effect of bed head elevation during sleep in symptomatic patients of nocturnal gastroesophageal reflux. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012;27(6):1078-82.
66. Helm JF, Dodds WJ, Pelc LR, Palmer DW, Hogan WJ, Teeter BC. Effect of esophageal acid clearance and saliva on clearance of acid from the esophagus. *N Engl J Med*. 1984;310(5):284-8.
67. Korsten MA, Rosman AS, Fishbein S, Shlein RD, Goldberg HE, Bienen A. Chronic xerostomia increases esophageal acid exposure and is associated with esophageal injury. *Am J Med*. 1991;90(6):701-6.
68. Boeckxstaens GE, Smout A. Systematic review: role of acid, weakly acidic and weakly alkaline reflux in gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32(3):334-43.
69. Fletcher J, Wirz A, Young J, Vallance R, McColl KE. Unbuffered highly acidic gastric juice exists at the gastroesophageal junction after a meal. *Gastroenterology*. 2001;121(4):775-83.
70. Beaumont H, Bennink RJ, de Jong J, Boeckxstaens GE. The position of the acid pocket as a major risk factor for acidic reflux in healthy subjects and patients with GORD. *Gut*. 2010;59(4):441-51.
71. Tack J. Review article: the role of bile and pepsin in the pathophysiology and treatment of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24(Suppl 2):10-6.
72. Koek GH, Sifrim D, Lerut T, Janssens J, Tack J. Multivariate analysis of the association of acid and duodeno-gastro-oesophageal reflux exposure with the presence of oesophagitis, the severity of oesophagitis and Barrett's oesophagus. *Gut*. 2008;57(8):1056-64.
73. Boeckxstaens GE, Rohof WO. Pathophysiology or gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Clin N Am*. 2014;43(1):15-25.
74. van Malenstein H, Farré R, Sifrim D. Esophageal Dilated Interstitial Spaces (DIS) and nonerosive reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(4):1021-8.
75. Woodland P, Al-Zinyat 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.
76. Bredenoord AJ, Weusten BL, Curvers WL, Timmer R, Smout AJ. Determinants of perception of heartburn and regurgitation. *Gut*. 2006;55(3):313-8.
77. Ang D, Sifrim D, Tack J. Mechanisms of heartburn. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2008;5(7):383-92.
78. Byrne PJ, Mulligan ED, O'Riordan J, Keeling PW, Reynolds JV. Impaired visceral sensitivity to acid reflux in patients with Barrett's esophagus. The role of esophageal motility. *Dis Esophagus*. 2003;16(3):199-203.
79. Weijenborg PW, Smout AJ, Bredenoord AJ. Esophageal acid sensitivity and mucosal integrity in patients with functional heartburn. *Neurogastroenterol Motil*. 2016;28(11):1649-54.
80. Fass R, Naliboff B, Higa L, Johnson C, Kodner A, Munakata J, et al. Differential effect of long-term esophageal acid exposure on mechanosensitivity and chemosensitivity in humans. *Gastroenterology*. 1998;115(6):1363-73.
81. Knowles CH, Aziz Q. Visceral hypersensitivity in non-erosive reflux disease. *Gut*. 2008;57(5):674-83.
82. Naliboff BD, Mayer M, Fass R, Fitzgerald LZ, Chang L, Bolus R, et al. The effect of life stress on symptoms of heartburn. *Psychosom Med*. 2004;66(3):426-34.
83. Kessing BF, Bredenoord AJ, Saleh CM, Smout AJ. Effects of anxiety and depression in patients with gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(6):1089-95.e1.
84. Fass R, Achem SR. Noncardiac chest pain: Epidemiology, natural course and Pathogenesis. *J Neurogastroenterol Motil*. 2011;17(2):110-23.
85. Dickman R, Mattek N, Holub J, Peters D, Fass R. Prevalence of upper gastrointestinal tract findings in patients with noncardiac chest pain versus those with GastroEsophageal Reflux Disease (GERD)-related symptoms: results from a national endoscopic database. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(6):1173-9.
86. Barish CF, Castell DO, Richter JE. Graded esophageal balloon distention. A new provocative test for noncardiac chest pain. *Dig Dis Sci*. 1986;31(12):1292-8.
87. Rao SS, Gregersen H, Hayek B, Summers RW, Christensen J. Unexplained chest pain: the hypersensitive, hyperreactive, and poorly compliant esophagus. *Ann Intern Med*. 1996;124(11):950-8.
88. Mehta AJ, de Caestecker JS, Camm AJ, Northfield TC. Sensitization to painful distention and abnormal sensory perception in the esophagus. *Gastroenterology*. 1995;108(2):311-9.
89. Eslick GD, Jones MP, Talley NJ. Non-cardiac chest pain: prevalence, risk factors, impact and consulting—a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17(9):1115-24.
90. Madanick RD. Extraesophageal presentations of GERD: where is the science? *Gastroenterol Clin North Am*. 2014;43(1):105-20.
91. Hom C, Vaezi MF. Extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2013;42(1):71-91.
92. Serra Pueyo J. Puesta al día en el reflujo gastroesofágico. *Gastroenterol Hepatol*. 2014;37(2):73-82.
93. Bredenoord AJ, Pandolfino JE, Smout AJPM. Gastro-oesophageal reflux disease. *Lancet*. 2013;381(9881):1933-42.
94. Azpiroz F, Baudet JS, Benages A, Canga F, Carrasco J, Ciriza C, et al. Grupo Español para el Estudio de la Motilidad Digestiva. Normal values in ambulatory oesophageal pH monitoring at two levels in Spain. *Rev Esp Enferm Dig*. 2010;102(7):406-12.
95. Pandolfino JE, Zhang QG, Ghosh SK, Han A, Boniquit C, Kahrilas PJ. Transient Lower Esophageal Sphincter Relaxations and Reflux: Mechanistic Analysis Using Concurrent Fluoroscopy and High-Resolution Manometry. *Gastroenterology*. 2006;131(6):1725-33.



96. Farré R. Pathophysiology of gastro-esophageal reflux disease: A role for mucosa integrity? *Neurogastroenterol Motil.* 2013; 25(10): 783-99.
97. George N, Abdallah J, Maradey-Romero C, Gerson L, Fass R. Review article: The current treatment of non-cardiac chest pain. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43(2):213-39.
98. Farmer AD, Ruffle JK, Aziz Q. The Role of Esophageal Hypersensitivity in Functional Esophageal Disorders. *J Clin Gastroenterol.* 2017; 51(2):91-9.
99. Azpiroz F, Bouin M, Camilleri M, Mayer EA, Poitras P, Serra J, et al. Mechanisms of hypersensitivity in IBS and functional disorders. *Neurogastroenterol Motil.* 2007;19(Suppl. 1):62-88.
100. Irwin RS. Chronic cough due to gastroesophageal reflux disease: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2006; 129(1 Suppl):80S-94.
101. 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.
102. Zerbib F, Sifrim D, Tutuian R, Attwood S, Lundell L. Modern medical and surgical management of difficult-to-treat GORD. *United Eur Gastroenterol J.* 2013;1(1):21-31.
103. Gyawali CP, Kahrilas PJ, Savarino E, Zerbib F, Mion F, Smout AJPM, et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut.* 2018; 67(7):1351-1362.
104. Kahrilas PJ, Smith JA, Dicpinigaitis P V. A causal relationship between cough and GastroEsophageal Reflux Disease (GERD) has been established: a pro/con debate. *Lung.* 2014;192(1):39-46.
105. Ing AJ, Ngu MC, Breslin AB. Pathogenesis of chronic persistent cough associated with gastroesophageal reflux. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;149(1):160-7.
106. Javorkova N, Varechova S, Pecova R, Tatar M, Balaz D, Demeter M, et al. Acidification of the oesophagus acutely increases the cough sensitivity in patients with gastro-oesophageal reflux and chronic cough. *Neurogastroenterol Motil.* 2008;20(2):119-24.
107. Mastrorade JG, Anthonisen NR, Castro M, Holbrook JT, Leone FT, et al. American Lung Association Asthma Clinical Research Centers. Efficacy of esomeprazole for treatment of poorly controlled asthma. *N Engl J Med.* 2009;360(15):1487-99.
108. Zerbib F, Guisset O, Lamouillat H, Quinton A, Galmiche JP, Tu-non-De-Lara JM. Effects of bronchial obstruction on lower esophageal sphincter motility and gastroesophageal reflux in patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(9): 1206-11.
109. Lacy BE, Mathis C, DesBiens J, Liu MC. The effects of nebulized albuterol on esophageal function in asthmatic patients. *Dig Dis Sci.* 2008;53(10):2627-33.
110. 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.
111. Qadeer MA, Phillips CO, López 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.
112. Gatta L, Vaira D, Sorrenti G, Zucchini S, Sama C, Vakil N. Meta-analysis: the efficacy of proton pump inhibitors for laryngeal symptoms attributed to gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25(4):385-92.
113. Muñoz JV, Herreros B, Sanchiz V, Amorós C, Hernández V, Pascual I, et al. Dental and periodontal lesions in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Dig Liver Dis.* 2003;35(7):461-7.
114. Böhmer CJ, Klinkenberg-Knol EC, Niezen de Boer MC, Meuwissen PR, Meuwissen SG. Dental erosions and gastro-oesophageal reflux disease in institutionalized intellectually disabled individuals. *Oral Dis.* 1997;3(4):272-5.
115. El-Serag HB, Sonnenberg A. Comorbid occurrence of laryngeal or pulmonary disease with esophagitis in United States military veterans. *Gastroenterology.* 1997;113(3):755-60.
116. Emilsson ÓI, Benediktsdóttir B, Ólafsson Í, Cook E, Júlíusson S, Björnsson ES, et al. Respiratory symptoms, sleep-disordered breathing and biomarkers in nocturnal gastroesophageal reflux. *Respir Res.* 2016;17(1):115.
117. Gislason T, Janson C, Vermeire P, Plaschke P, Björnsson E, Gislason D, et al. Respiratory symptoms and nocturnal gastroesophageal reflux: a population-based study of young adults in three European countries. *Chest.* 2002;121(1):158-63.
118. Marzo M, Carrillo R, Mascort JJ, Alonso P, Mearin F, Ponce J, et al. Manejo del paciente con ERGE. Guía de práctica clínica. Actualización 2008. *Gastroenterol Hepatol.* 2009;32(6):431-64.
119. Hunt R, Armstrong D, Katelaris P, Afihene M, Bane A, Bhatia S, et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. *J Clin Gastroenterol.* 2017;51(6):467-78.
120. Savarino E, de Bortoli N, de Cassan C, Della Coletta M, Bartolo O, Furnari M, et al. The natural history of gastro-esophageal reflux disease: A comprehensive review. *Dis Esophagus.* 2016;1-9.
121. Fullard M, Kang JY, Neild P, Poullis A, Maxwell JD. Systematic review: Does gastro-oesophageal reflux disease progress? *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24(1):33-45.
122. Malfertheiner P, Nocon M, Vieth M, Stolte M, Jaspersen D, Koelz HR, et al. Evolution of gastro-oesophageal reflux disease over 5 years under routine medical care-The ProGERD study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35(1):154-64.
123. Alcedo J, Mearin F. La enfermedad por reflujo gastroesofágico y sus complicaciones. En: Montoro Huguet MA, García Pagán JC. *Gastroenterología y Hepatología. Problemas comunes en la práctica clínica.* 2.ª ed. Madrid: Jarpuyo Editores; 2012. p. 197-211.
124. Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG, Gerson LB. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus. *Am J Gastroenterol.* 2016;111(1):30-50.
125. Hvid-Jensen F, Pedersen L, Drewes AM, Sørensen HT, Funch-Jensen P. Incidence of adenocarcinoma among patients with Barrett's esophagus. *N Engl J Med.* 2011;365(15):1375-83.
126. Desai TK, Krishnan K, Samala N, Singh J, Clulley J, Perla S, et al. The incidence of oesophageal adenocarcinoma in non-dysplastic Barrett's oesophagus: A meta-analysis. *Gut.* 2012;61(7): 970-6.
127. Rastogi A, Puli S, El-Serag HB, Bansal A, Wani S, Sharma P. Incidence of esophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's esophagus and high-grade dysplasia: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* 2008;67(3):394-8.

128. Westhoff B, Brotze S, Weston A, McElhinney C, Cherian R, Mayo MS, et al. The frequency of Barrett's esophagus in high-risk patients with chronic GERD. *Gastrointest Endosc.* 2005;61(2): 226-31.
129. Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, Johansson SE, Lind T, Bolling-Sternevald E, et al. Prevalence of Barrett's esophagus in the general population: An endoscopic study. *Gastroenterology.* 2005;129(6):1825-31.
130. Fitzgerald RC, di Pietro M, Ragunath K, Ang Y, Kang JY, Watson P, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. *Gut.* 2014;63(1):7-42.
131. Weusten BLAM, Bisschops R, Coron E, Dinis-Ribeiro M, Dumonceau JM, Esteban JM, et al. Endoscopic management of Barrett's esophagus: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement. *Endoscopy.* 2017;49(2):191-8.
132. Gupta N, Gaddam S, Wani SB, Bansal A, Rastogi A, Sharma P. Longer inspection time is associated with increased detection of high-grade dysplasia and esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc.* 2012;76(3):531-8.
133. Jankowski JAZ, de Caestecker J, Love SB, Reilly G, Watson P, Sanders S, et al. Esomeprazole and aspirin in Barrett's oesophagus (AspECT): a randomised factorial trial. *Lancet.* 2018;392(10145): 400-8.
134. Small AJ, Araujo JL, Leggett CL, Mendelson AH, Agarwalla A, Abrams JA, et al. Radiofrequency Ablation Is Associated with Decreased Neoplastic Progression in Patients with Barrett's Esophagus and Confirmed Low-Grade Dysplasia. *Gastroenterology.* 2015; 149(3):567e3-76.
135. Thrift AP. The epidemic of oesophageal carcinoma: Where are we now? *Cancer Epidemiol.* 2016;41:88-95.
136. Alsop BR, Prateek Sharma P. Esophageal cancer. *Gastroenterol Clin N Am.* 2016;45:399-412.
137. Quante M, Graham TA, Jansen M. Insights Into the Pathophysiology of Esophageal Adenocarcinoma. *Gastroenterology.* 2018;154:406-20.
138. Cook MB, Corley DA, Murray LJ, Liao LM, Kamangar F, Ye W, et al. Gastroesophageal reflux in relation to adenocarcinomas of the esophagus: A pooled analysis from the Barrett's and Esophageal Adenocarcinoma Consortium (BEACON). *PLoS One.* 2014;9(7):e103508.
139. Rubenstein JH, Taylor JB. Meta-analysis: The association of oesophageal adenocarcinoma with symptoms of gastro-oesophageal reflux. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;32(10):1222-7.
140. Jones R, Junghard O, Dent J, Vaklis 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. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;30:1030-8.
141. Dent J, Vakli 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.
142. Jonasson C, Wernersson B, Hoff DA, Hatlebakk JG. Validation of the GerdQ questionnaire for the diagnosis of gastro-esophagael reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;37:564.
143. Bolier EA, Kessing BF, Smouth AJ, Bredenoord AJ. Systematic review: questionnaires for assessment of gastroesophageal reflux disease. *Dis Esophagus.* 2015;28(2):105-20.
144. Moreno Eloa-Olaso C, Rey E, Rodríguez-Artalejo F, Locke GR, Díaz Rubio M. Adaptation and validation of a gastroesophageal reflux questionnaire for use on Spanish population. *Rev Esp Enferm Dig.* 2002;94:745-58.
145. Pérez-Alonso M, Regla-Domínguez A, Sánchez-Blanco J, Romero Gómez M. Linguistic and transcultural validation of the Gastroesophageal reflux disease questionnaire for Spanish population (Internet) Pro Newsletter. *Paciente reported outcomes.* 2009 (consultado en mayo de 2018). Disponible en: [www.pro-newsletter.com/images/PDF\\_articles/gerd-final.pdf](http://www.pro-newsletter.com/images/PDF_articles/gerd-final.pdf).
146. Fass R, Ofman JJ, Sampliner RE, Camargo L, Wendel C, Fennerly MB. The omeprazole test is a sensitive as 24-h oesophageal pH monitoring in diagnosing gastro-aesophageal reflux disease in symptomatic patients with erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000;14:389-96.
147. Numans M, Lau J, Wit N, Bonis P. 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.
148. Bytzer P, Jones R, Vakli N, Junghard O, Lind T, Wernersson B, et al. Limited ability of the proton-pump inhibitor test to identify patients with gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10:1360-6.
149. Sifrim D, Zerbib F. Diagnosis and management of patients with reflux symptoms refractory to proton pump inhibitors. *Gut.* 2012;61: 1340-54.
150. De Leone A, Tonini M, Dominici P, Grossi E, Pace F, on behalf of the EMERGE study group. The proton pump inhibitor test for gastroesophageal reflux disease: Optimal cut-off value and duration. *Dig Liver Dis.* 2010;42:785-90.
151. Gyawali CP, Fass R. Management of Gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology.* 2018;154:302-18.
152. Jonasson C, Moum B, Bang C, Andersen KR, Hatlebakk JG. Randomised clinical trial: a comparison between a GerdQ-based algorithm and an endoscopy-based approach for the diagnosis and initial treatment of GERD. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35:1290-300.
153. Savarino E, Zentilin P, Savarino V. NERD: An umbrella term including heterogeneous subpopulations. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013;10(6):371-80.
154. Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology.* 2008;135(4):1392-413.
155. 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.
156. Shaukat A, Wang A, Acosta RD, Bruining DH, Chandrasekhara V, Chathadi KV, et al. ASGE Standards of Practice Committee The role of endoscopy in the management of GERD. *Gastrointest Endosc.* 2015;81:1305-10.
157. Krishnamurthy C, Hilden K, Peterson KA, Mattek N, Adler DG, Fang JC. Endoscopic findings in patients presenting with dysphagia: Analysis of a national endoscopy database. *Dysphagia.* 2012;27(1):101-5.
158. Shaheen NJ, Weinberg DS, Denberg TD, Chou R, Qaseem A, Shekelle P. Upper endoscopy for gastroesophageal reflux disease: best

- practice advice from the clinical guidelines committee of the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2012;157(11):808-16.
159. Armstrong D, Bennett JR, Blum AL, Dent J, de Dombal FT, Galmiche JP, et al. The endoscopic assessment of esophagitis: a progress report on observer agreement. *Gastroenterology.* 1996;111(1):85-92.
  160. 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.
  161. Rath HC, Timmer A, Kunkel C, Endlicher E, Grossmann J, Hellerbrand C, et al. Comparison of interobserver agreement for different scoring systems for reflux esophagitis: impact of level of experience. *Gastrointest Endosc.* 2004;60(1):44-9.
  162. Swager A, Curvers WL, Bergman JJ. Diagnosis by endoscopy and advanced imaging. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2015;29(1):97-111.
  163. 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? *Arch Pathol Lab Med.* 2005;129(2):159-63.
  164. Hirano I, Richter JE, Fass R, Baroni DS, Bernstein DE, Bharucha AE, et al. ACG practice guidelines: Esophageal reflux testing. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(3):668-85.
  165. Roman S, Gyawali CP, Savarino E, Yadlapati R, Zerbib F, Wu J, et al. Ambulatory reflux monitoring for diagnosis of gastro-oesophageal reflux disease: Update of the Porto consensus and recommendations from an international consensus group. *Neurogastroenterol Motil.* 2017;29(10):1-15.
  166. Kahrilas PJ, Bredenoord AJ, Fox M, Gyawali CP, Roman S, Smout AJPM, et al. The Chicago Classification of esophageal motility disorders, v3.0. *Neurogastroenterol Motil.* 2015;27(2):160-74.
  167. Van Hoeij FB, Smout AJ, Bredenoord AJ. Predictive value of routine esophageal high-resolution manometry for gastro-oesophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motil.* 2015;27(7):963-70.
  168. Abdel Jalil AA, Castell DO. Ineffective Esophageal Motility (IEM): the Old-New Frontier in Esophagology. *Curr Gastroenterol Rep.* 2016;18(1):1.
  169. Pandolfino JE, Kim H, Ghosh SK, Clarke JO, Zhang Q, Kahrilas PJ. High-resolution manometry of the EGJ: An analysis of crural diaphragm function in GERD. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(5):1056-63.
  170. Weijenborg PW, van Hoeij FB, Smout AJPM, Bredenoord AJ. Accuracy of hiatal hernia detection with esophageal high-resolution manometry. *Neurogastroenterol Motil.* 2015;27(2):293-9.
  171. Patel A, Gyawali CP. How to Optimally Apply Impedance in the Evaluation of Esophageal Dysmotility. Vol. 18, *Current Gastroenterology Reports.* 2016. p. 60.
  172. Thompson JK, Koehler RE RJ. Detection of gastroesophageal reflux: value of barium studies compared with 24-hr pH monitoring. *AJR Am J Roentgenol.* 1994;162(3):621-6.
  173. 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.
  174. Saleh CMG, Smout AJPM, Bredenoord AJ. The diagnosis of gastro-oesophageal reflux disease cannot be made with barium esophagrams. *Neurogastroenterol Motil.* 2015;27(2):195-200.
  175. Zalev AH, Rahmani MR HR. A comparative assessment of tube esophagography with double-contrast esophagography in the detection of reflux esophagitis. *Can Assoc Radiol J.* 1987;38(1):45-9.
  176. Jobe BA, Richter JE, Hopko 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.
  177. 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 Other Interv Tech.* 2014;28(6):1753-73.
  178. Baker ME, Einstein DM. Barium Esophagram. Does It Have a Role in Gastroesophageal Reflux Disease? *Gastroenterol Clin North Am.* 2014;43(1):47-68.
  179. Sifrim D, Castell D, Dent J, Kahrilas PJ. Gastro-oesophageal reflux monitoring: Review and consensus report on detection and definitions of acid, non-acid, and gas reflux. *Gut.* 2004;53(7):1024-31.
  180. 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.
  181. 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.
  182. Kia L, Pandolfino JE, Kahrilas PJ. Biomarkers of Reflux Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14(6):790-7.
  183. Farré R, Blondeau K, Clement D, Vicario M, Cardozo L, Vieth M, et al. Evaluation of oesophageal mucosa integrity by the intraluminal impedance technique. *Gut.* 2011;60(7):885-92.
  184. Wang J, Zhao Y, Ren J, Xu Y. Pepsin in saliva as a diagnostic biomarker in laryngopharyngeal reflux: a meta-analysis. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology.* 2017;13:1-8.
  185. Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. The Validity and Reliability of the Reflux Finding Score (RFS). *Laryngoscope.* 2001;111(8):1313-7.
  186. Chang BA, MacNeil SD, Morrison MD, Lee PK. The Reliability of the Reflux Finding Score Among General Otolaryngologists. *J Voice.* 2015;29(5):572-7.
  187. Lee YC, Kwon OE, Park JM, Eun YG. Do laryngoscopic findings reflect the characteristics of reflux in patients with laryngopharyngeal reflux? *Clin Otolaryngol.* 2018;43(1):137-43.
  188. Umमारino D, Vandermeulen L, Roosens B, Urbain D, Hauser B, Vandenas Y. Gastroesophageal reflux evaluation in patients affected by chronic cough: Restech versus multichannel intraluminal impedance/pH metry. *Laryngoscope.* 2013;123(4):980-4.
  189. Yadlapati R, Pandolfino JE, Lidder AK, Shabeeb N, Jaiyeola D-M, Adkins C, et al. Oropharyngeal pH Testing Does Not Predict Response to Proton Pump Inhibitor Therapy in Patients with Laryngeal Symptoms. *Am J Gastroenterol.* 2016;111(11):1517-24.
  190. Sethi S, Richter JE. Diet and gastroesophageal reflux disease: role in pathogenesis and management. *Curr Opin Gastroenterol.* 2017; 33(2):107-11.
  191. Weberg R, Berstad A. Symptomatic effect of a low-dose antacid regimen in reflux oesophagitis. *Scand J Gastroenterol.* 1989;24(4):401-6.

192. Leiman DA, Riff BP, Morgan S, Metz DC, Falk GW, French B, et al. Alginate therapy is effective treatment for gastroesophageal reflux disease symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Dis Esophagus*. 2017;30(2):1-8.
193. Reimer C, Lodrup AB, Smith G, Wilkinson J, Bytzer P. Randomised clinical trial: alginate (Gaviscon Advance) vs. placebo as add-on therapy in reflux patients with inadequate response to a once daily proton pump inhibitor. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43(8):899-909.
194. Coyle C, Crawford G, Wilkinson J, Thomas SJ, Bytzer P. Randomised clinical trial: addition of alginate-antacid (Gaviscon Double Action) to proton pump inhibitor therapy in patients with breakthrough symptoms. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(12):1524-33.
195. Simon B, Ravelli GP, Goffin H. Sucralfate gel versus placebo in patients with non-erosive gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 1996;10(3):441-6.
196. Palmieri B, Merighi A, Corbascio D, Rottigni V, Fistetto G, Esposito A. Fixed combination of hyaluronic acid and chondroitin-sulphate oral formulation in a randomized double blind, placebo controlled study for the treatment of symptoms in patients with non-erosive gastroesophageal reflux. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17(24):3272-8.
197. Savarino V, Pace F, Scarpignato C, Esoxx Study G. Randomised clinical trial: mucosal protection combined with acid suppression in the treatment of non-erosive reflux disease-efficacy of Esoxx, a hyaluronic acid-chondroitin sulphate based bioadhesive formulation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(5):631-42.
198. 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 J Gastroenterol*. 2014;20(9):2412-9.
199. Curcic J, Schwizer A, Kaufman E, Forras-Kaufman Z, Banerjee S, Pal A, et al. Effects of baclofen on the functional anatomy of the oesophago-gastric junction and proximal stomach in healthy volunteers and patients with GERD assessed by magnetic resonance imaging and high resolution manometry: a randomised controlled double-blind study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40:1230-40.
200. Li S, Shi S, Chen F, Lin J. The Effects of Baclofen for the Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Gastroenterol Res Pract*. 2014;2014:307805.
201. 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.
202. 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.
203. Van Pinxteren B, Sigterman KE, Bonis P, 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. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(11):CD002095.
204. Zhao F, Wang S, Liu L, Wang Y. Comparative effectiveness of histamine-2 receptor antagonists as short-term therapy for gastro-oesophageal reflux disease: a network meta-analysis. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2016;54(10):761-70.
205. Tran T, Lowry AM, El-Serag HB. Meta-analysis: the efficacy of over-the-counter gastro-oesophageal reflux disease therapies. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25(2):143-53.
206. Inadomi JM, Jamal R, Murata GH, Hoffman RM, Lavezo LA, Vigil JM, et al. Step-down management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*. 2001;121(5):1095-100.
207. Mainie I, Tutuiian R, Castell DO. Addition of a H2 receptor antagonist to PPI improves acid control and decreases nocturnal acid breakthrough. *J Clin Gastroenterol*. 2008;42(6):676-9.
208. Rackoff A, Agrawal A, Hila A, Mainie I, Tutuiian R, Castell DO. Histamine-2 receptor antagonists at night improve gastroesophageal reflux disease symptoms for patients on proton pump inhibitor therapy. *Dis Esophagus*. 2005;18(6):370-3.
209. Weijenborg PW, Cremonini F, Smout AJ, Bredenoord AJ. PPI therapy is equally effective in well-defined non-erosive reflux disease and in reflux esophagitis: a meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil*. 2012;24(8):747-57, e350.
210. Johnson DA, Benjamin SB, Vakil NB, Goldstein JL, Lamet M, Whipple J, et al. Esomeprazole once daily for 6 months is effective therapy for maintaining healed erosive esophagitis and for controlling gastroesophageal reflux disease symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(1):27-34.
211. Boghossian TA, Rashid FJ, Thompson W, Welch V, Moayyedi P, Rojas-Fernández C, et al. Deprescribing versus continuation of chronic proton pump inhibitor use in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017(3):CD011969.
212. Kirchner J, Glatt S, Fuhr U, Klotz U, Meineke I, Seufferlein T, et al. Relative potency of proton-pump inhibitors-comparison of effects on intragastric pH. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009;65(1):19-31.
213. Graham DY, Tansel A. Interchangeable Use of Proton Pump Inhibitors Based on Relative Potency. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(6):800-8 e7.
214. Gralnek IM, Dulai GS, Fennerty MB, Spiegel BM. Esomeprazole versus other proton pump inhibitors in erosive esophagitis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(12):1452-8.
215. Fass R, Murthy U, Hayden CW, Malagon IB, Pulliam G, Wendel C, et al. Omeprazole 40 mg once a day is equally effective as lansoprazole 30 mg twice a day in symptom control of patients with Gastro-Esophageal Reflux Disease (GERD) who are resistant to conventional-dose lansoprazole therapy-a prospective, randomized, multi-centre study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000;14(12):1595-603.
216. Kinoshita Y, Hongo M, Kusano M, Furuhashi Y, Miyagishi H, Ikeuchi S, et al. Therapeutic Response to Twice-daily Rabeprazole on Health-related Quality of Life and Symptoms in Patients with Refractory Reflux Esophagitis: A Multicenter Observational Study. *Internal Med*. 2017;56(10):1131-9.
217. Johnson DA, Katz PO, Armstrong D, Cohen H, Delaney BC, Howden CW, et al. The Safety of Appropriate Use of Over-the-Counter Proton Pump Inhibitors: An Evidence-Based Review and Delphi Consensus. *Drugs*. 2017;77(5):547-61.
218. Leonard J, Marshall JK, Moayyedi P. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(9):2047-56;quiz 57.
219. Bavishi C, Dupont HL. Systematic review: the use of proton pump inhibitors and increased susceptibility to enteric infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34(11-12):1269-81.

220. McDonald EG, Milligan J, Frenette C, Lee TC. Continuous Proton Pump Inhibitor Therapy and the Associated Risk of Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *JAMA Intern Med.* 2015;175(5):784-91.
221. Lambert AA, Lam JO, Paik JJ, Ugarte-Gil C, Drummond MB, Crowell TA. Risk of community-acquired pneumonia with outpatient proton-pump inhibitor therapy: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10(6):e0128004.
222. Othman F, Crooks CJ, Card TR. Community acquired pneumonia incidence before and after proton pump inhibitor prescription: population based study. *BMJ.* 2016;355:i5813.
223. Su T, Lai S, Lee A, He X, Chen S. Meta-analysis: proton pump inhibitors moderately increase the risk of small intestinal bacterial overgrowth. *J Gastroenterol.* 2018;53(1):27-36.
224. Deshpande A, Pasupuleti V, Thota P, Pant C, Mapara S, Hassan S, et al. Acid-suppressive therapy is associated with spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013;28(2):235-42.
225. Tsai CF, Chen MH, Wang YP, Chu CJ, Huang YH, Lin HC, et al. Proton Pump Inhibitors Increase Risk for Hepatic Encephalopathy in Patients With Cirrhosis in A Population Study. *Gastroenterology.* 2017;152(1):134-41.
226. Lam JR, Schneider JL, Zhao W, Corley DA. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency. *JAMA.* 2013;310(22):2435-42.
227. Den Elzen WP, Groeneveld Y, de Ruijter W, Souverein JH, le Cessie S, Assendelft WJ, et al. Long-term use of proton pump inhibitors and vitamin B12 status in elderly individuals. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;27(6):491-7.
228. Sarzynski E, Puttarajappa C, Xie Y, Grover M, Laird-Fick H. Association between proton pump inhibitor use and anemia: a retrospective cohort study. *Dig Dis Sci.* 2011;56(8):2349-53.
229. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Kittanamongkolchai W, Srivali N, Edmonds PJ, Ungprasert P, et al. Proton pump inhibitors linked to hypomagnesemia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Ren Fail.* 2015;37(7):1237-41.
230. Yu EW, Bauer SR, Bain PA, Bauer DC. Proton pump inhibitors and risk of fractures: a meta-analysis of 11 international studies. *Am J Med.* 2011;124(6):519-26.
231. Targownik LE, Goertzen AL, Luo Y, Leslie WD. Long-Term Proton Pump Inhibitor Use Is Not Associated With Changes in Bone Strength and Structure. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(1):95-101.
232. Nochaiwong S, Ruengorn C, Awiphan R, Koyratkoson K, Chaisai C, Noppakun K, et al. The association between proton pump inhibitor use and the risk of adverse kidney outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2018;33(2):331-42.
233. Gomm W, von Holt K, Thome F, Broich K, Maier W, Fink A, et al. Association of Proton Pump Inhibitors With Risk of Dementia: A Pharmacoepidemiological Claims Data Analysis. *JAMA Neurol.* 2016;73(4):410-6.
234. Goldstein FC, Steenland K, Zhao L, Wharton W, Levey AI, Hajjar I. Proton Pump Inhibitors and Risk of Mild Cognitive Impairment and Dementia. *J Am Geriatr Soc.* 2017;65(9):1969-74.
235. Savarino V, Dulbecco P, Savarino E. Are proton pump inhibitors really so dangerous? *Digestive and Liver Disease.* 2016;48:851-9.
236. Louie BE, Kapur S, Blitz M, Farivar AS, Vallières E, Aye RW. Length and pressure of the reconstructed lower esophageal sphincter is determined by both crural closure and Nissen fundoplication. *J Gastrointest Surg.* 2013;17(2):236-43.
237. Moore M, Afaneh C, Benhuri D, Antonacci C, Abelson J, Zarnegar R. Gastroesophageal reflux disease: A review of surgical decision making. *World J Gastrointest Surg.* 2016;8(1):77-83.
238. NICE. Gastro-oesophageal reflux disease and dyspepsia in adults: investigation and management. 2014.
239. Anvari M, Allen C. Surgical outcome in gastro-esophageal reflux disease patients with inadequate response to proton pump inhibitors. *Surg Endosc.* 2003;17(7):1029-35.
240. Broeders JA, Draaisma WA, Bredenoord AJ, Smout AJ, Broeders IA, Gooszen HG. Long-term outcome of Nissen fundoplication in non-erosive and erosive gastro-oesophageal reflux disease. *Br J Surg.* 2010;97(6):845-52.
241. Kaufman JA, Houghland JE, Quiroga E, Cahill M, Pellegrini CA, Oelschlagel BK. Long-term outcomes of laparoscopic antireflux surgery for GastroEsophageal Reflux Disease (GERD)-related airway disorder. *Surg Endosc.* 2006;20(12):1824-30.
242. Nissen R. Gastropexy as the lone procedure in the surgical repair of hiatus hernia. *Am J Surg.* 1956;92(3):389-92.
243. Ma S, Qian B, Shang L, Shi R, Zhang G. A meta-analysis comparing laparoscopic partial versus Nissen fundoplication. *ANZ J Surg.* 2012;82(1-2):17-22.
244. Tan G, Yang Z, Wang Z. Meta-analysis of laparoscopic total (Nissen) versus posterior (Toupet) fundoplication for gastro-oesophageal reflux disease based on randomized clinical trials. *ANZ J Surg.* 2011;81(4):246-52.
245. Daud WNW, Thompson SK, Jamieson GG, Devitt PG, Martin IJG, Watson DI. Randomized controlled trial of laparoscopic anterior 180° partial versus posterior 270° partial fundoplication. *ANZ J Surg.* 2015;85(9):668-72.
246. Dakkak M, Bennett JR. A New Dysphagia Score With Objective Validation. *J Clin Gastroenterol.* 1992;14(2):99-100.
247. Watson DI, Jamieson GG, Bessell JR, Devitt PG. Laparoscopic fundoplication in patients with an aperistaltic esophagus and gastroesophageal reflux. *Dis Esophagus.* 2006;19(2):94-8.
248. Ganz RA, Edmundowicz SA, Taiganides PA, Lipham JC, Smith CD, DeVault KR, et al. Long-term Outcomes of Patients Receiving a Magnetic Sphincter Augmentation Device for Gastroesophageal Reflux. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14(5):671-7.
249. Skubleny D, Switzer NJ, Dang J, Gill RS, Shi X, de Gara C, et al. LINX® magnetic esophageal sphincter augmentation versus Nissen fundoplication for gastroesophageal reflux disease: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc.* 2017;31(8):3078-84.
250. Rodríguez L, Rodríguez PA, Gómez B, Netto MG, Crowell MD, Soffer E. Electrical stimulation therapy of the lower esophageal sphincter is successful in treating GERD: long-term 3-year results. *Surg Endosc.* 2016;30(7):2666-72.
251. Garg SK, Gurusamy KS. Laparoscopic fundoplication surgery versus medical management for Gastro-Oesophageal Reflux Disease (GORD) in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(11):CD003243.
252. Galmiche J-P, Hatlebakk J, Attwood S, Ell C, Fiocca R, Eklund S, et al. Laparoscopic antireflux surgery vs esomeprazole treatment for chronic GERD: the LOTUS randomized clinical trial. *JAMA.* 2011;305(19):1969-77.



253. Mahon D, Rhodes M, Decadt B, Hindmarsh A, Lowndes R, Bockingham I, et al. Randomized clinical trial of laparoscopic Nissen fundoplication compared with proton-pump inhibitors for treatment of chronic gastro-oesophageal reflux. *Br J Surg*. 2005;92(6):695-9.
254. Lundell L, Bell M, Ruth M. Systematic review: laparoscopic fundoplication for gastroesophageal reflux disease in partial responders to proton pump inhibitors. *World J Gastroenterol*. 2014;20(3):804-13.
255. Grant AM, Boachie C, Cotton SC, Faria R, Bojke L, Epstein DM, et al. Clinical and economic evaluation of laparoscopic surgery compared with medical management for gastro-oesophageal reflux disease: 5-year follow-up of multicentre randomised trial (the REFLUX trial). *Health Technol Assess*. 2013;17(22):1-167.
256. Anvari M, Allen C, Marshall J, Armstrong D, Goeree R, Ungar W, et al. A randomized controlled trial of laparoscopic Nissen fundoplication versus proton pump inhibitors for the treatment of patients with chronic GastroEsophageal Reflux Disease (GERD): 3-year outcomes. *Surg Endosc Other Interv Tech*. 2011;25(8): 2547-54.
257. Grant AM, Cotton SC, Boachie C, Ramsay CR, Krukowski ZH, Heading RC, et al. Minimal access surgery compared with medical management for gastro-oesophageal reflux disease: five year follow-up of a randomised controlled trial (REFLUX). *BMJ*. 2013;346(7905):f1908.
258. Brown SR, Gyawali CP, Melman L, Jenkins ED, Bader J, Frisella MM, et al. Clinical outcomes of atypical extra-esophageal reflux symptoms following laparoscopic antireflux surgery. *Surg Endosc*. 2011;25(12):3852-8.
259. Da Silva AP, Terciotti-Junior V, Lopes LR, Coelho-Neto J de S, Bertanha L, Rodrigues PRDF, et al. Laparoscopic antireflux surgery in patients with extra esophageal symptoms related to asthma. *Arq Bras Cir Dig*. 2014;27(2):92-5.
260. Rayner CJ, Gatenby P. Effect of antireflux surgery for Barrett's esophagus: long-term results. *Minerva Chir*. 2016;71(3):180-91.
261. Fockens P, Cohen L, Edmundowicz SA, Binmoeller K, Rothstein RI, Smith D, et al. Prospective randomized controlled trial of an injectable esophageal prosthesis versus a sham procedure for endoscopic treatment of gastroesophageal reflux disease. *Surg Endosc*. 2010;24(6):1387-97.
262. 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-esophageal junction in GERD. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(2):222-30.
263. 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.
264. Noar M, Squires P, Khan S. Radiofrequency energy delivery to the lower esophageal sphincter improves gastroesophageal reflux patient-reported outcomes in failed laparoscopic Nissen fundoplication cohort. *Surg Endosc*. 2017;31(7):2854-62.
265. Yan C, Liang W-T, Wang Z-G, Hu Z-W, Wu J-M, Zhang C, et al. Comparison of Stretta procedure and toupet fundoplication for gastroesophageal reflux disease-related extra-esophageal symptoms. *World J Gastroenterol*. 2015;21(45):12882-7.
266. Håkansson B, Montgomery M, Cadiere GB, Rajan A, Bruley des Varannes S, Lerhun M, et al. Randomised clinical trial: transoral incisionless fundoplication vs. sham intervention to control chronic GERD. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42(11-12):1261-70.
267. 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.
268. Kim HJ, Kwon C-I, Kessler WR, Selzer DJ, McNulty G, Bapaye A, et al. Long-term follow-up results of endoscopic treatment of gastroesophageal reflux disease with the MUSEM endoscopic stapling device. *Surg Endosc*. 2016;30(8):3402-8.
269. Inoue H, Sumi K, Tsubota T, Ikebuchi Y, Tuason J. Clinical Results of AntiReflux MucoSectomy (ARMS) for Refractory Gerd. *Gastrointest Endosc*. 2017;85(5):AB120.
270. Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias Á, von Arnim U, Bredenoord AJ, Bussmann C. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterol J*. 2017;5(3):335-8.
271. Herregods TVK, Bredenoord AJ, Oors JM, Bogte A, Smout AJPM. Determinants of the Association between Non-Cardiac Chest Pain and Reflux. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(11):1671-7.
272. Gibson P, Wang G, McGarvey L, Vertigan AE, Altman KW, Birring SS; CHEST Expert Cough Panel. Treatment of Unexplained Chronic Cough: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016;149(1): 27-44.

## TEST DE EVALUACIÓN PARA ACREDITACIÓN

Actualización sobre la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico en el adulto  
es una actividad de

### FORMACIÓN CONTINUADA Y ACREDITADA.

Para poder evaluarse y optar al diploma acreditativo deberá dirigirse a:

[www.manejo-erge.com](http://www.manejo-erge.com)

La evaluación se compone de 20 preguntas tipo test con 5 opciones de respuesta, siendo una de ellas la válida. El criterio de evaluación exigido para obtener los créditos correspondientes será el 80 % de respuestas correctas



# Documento de actualización de la Guía de Práctica Clínica sobre la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico en el adulto

ES/COR/0119/0182. Fecha de revisión del material: 15/01/2019

Patrocinado por



*NORGINE y su logo son marcas registradas del grupo de empresas Norgine  
Todas las demás marcas comerciales mencionadas en este documento son propiedad de sus respectivos dueños.*