



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL ANGELES LOMAS
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA GENERAL

ESTUDIO COMPARATIVO DE LA EFICACIA DE
DOS TÉCNICAS QUIRÚRGICAS DE FUNDUPLICATURA
PARA CONTROL DE SÍNTOMAS DE REFLUJO
GASTROESOFÁGICO

TESIS

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN:
CIRUGÍA GENERAL

PRESENTA:

DR. CARLOS DANIEL ALTAMIRANO BAUTISTA

ASESOR DE TESIS:

DR. JOSÉ IGNACIO DÍAZ-PIZARRO GRAF



MÉXICO, D. F.

2010



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Dr. Manuel Gómez-Palacio Villazón
Profesor Titular de la Especialidad en Cirugía General

Dr. Jorge D. Muñoz Hinojosa
Profesor Adjunto de la Especialidad en Cirugía General

Dr. José Ignacio Díaz-Pizarro Graf
Asesor de Tesis

Dr. Manuel García Velasco
Jefe de Enseñanza

Dr. Carlos Daniel Altamirano Bautista
Autor de Tesis

Dedicatoria

A Dios, quien me ha dado la oportunidad de experimentar tantas cosas en esta vida.

A mi familia porque lo que soy ha sido aprendido a lo largo de la vida con ustedes:

A mi Padre, por ser el ejemplo del hombre honesto, trabajador que no le teme a ser vulnerable, que se atreve a cambiar su entorno, que logra las metas y que se refugia en Dios para mantener unida a mi familia. A hacer las cosas a su manera y aprender en el trayecto que se puede mejorar. Que me enseñó que en el mundo lo más importante es la honestidad, el trabajo y el respeto.

A mi Madre, por ser apoyo y guía, por los momentos maravillosos llenos de amor y de felicidad que me han mostrado el ejemplar matrimonio y la distinguida familia que se puede conseguir cuando dos seres humanos se aman. Que las cosas se hacen bien a la primera y si no, las veces que sea necesario hasta hacerlas bien. Que lo importante no es cuantas veces tropiezas si no las veces que te levantas. Que en la familia unida está el valor de los seres humanos capaces de cambiar este mundo.

A mis Hermanos y Hermanas, por ser los mejores amigos que tengo, por ser parte de mi vida y por enseñarme tantas lecciones a base del ejemplo y la dedicación, porque con sus actitudes puedo ver que lo importante no es tener la razón, sino hacer lo correcto. Por perseguir sus sueños y demostrar que es posible alcanzarlos si el objetivo es claro.

Agradecimiento

Al Dr. Manuel Gómez Palacio Villazón, por su confianza y apoyo durante estos cuatro años de formación profesional enseñándome el significado de responsabilidad y estricto apego a las normas. Por confiar en él y en mí para lograr la primera generación de Cirujanos egresados del Hospital Ángeles bajo su tutela.

Al Dr. Jorge D. Muñoz Hinojosa, por abrir camino para sus residentes, considerándonos como de su familia, apoyándonos en todo momento, poniendo más que los conocimientos, el corazón y el ímpetu necesario para que todo se cumpla, generando éxito en nosotros. Mostrándose humano, sensible a nuestras necesidades y sobre todo, amigo.

Al Dr. Alberto Valdes Castañeda, por ser el primero en confiar en nuestras habilidades quirúrgicas. Por haberme apoyado en esos momentos difíciles.

Al Dr. Alejandro Weber Sánchez, por tenernos en mente y apoyarnos en el departamento de cirugía para formar parte importante de las actividades académicas en el Hospital Ángeles Lomas.

A los Cirujanos del Hospital Ángeles Lomas, que en algún momento de mi preparación me brindaron sus conocimientos, me compartieron sus éxitos y me regalaron su amistad. Dr. Felipe Vega, gracias por todo su apoyo y su paciencia. Dr. José Ignacio Díaz-Pizarro, gracias por todo su apoyo, en verdad la manera de respaldarme la agradezco.

A Isabel Lora y Alfredo Arias. Isabel que desde mi llegada al Hospital me apoyó sin dudas, me enseñó que se puede ser efectivo, servicial, trabajador, siempre me recibió con una sonrisa y su amistad. Alfredo que apoyó a la residencia de cirugía y me brindó su amistad y trabajo.

A los pacientes, que al poner en las manos de los cirujanos sus vidas, nos recuerdan que lo más importante del binomio médico – paciente es la confianza.

Al grupo Ángeles, por ser centro de excelencia en medicina y confiar en que la juventud de nuestro país reciba capacitación y calidez humana dentro de su gran familia de hospitales.

ÍNDICE.

Autoridades Académicas.....	II
Dedicatoria.....	III
Agradecimiento.....	IV
Capítulo 1.	
Introducción	1
Planteamiento del Problema.....	1
Marco Teórico.....	2
Capítulo 2.	
Objetivos.....	68
Hipótesis.....	68
Justificación.....	68
Materiales y Métodos.....	68
Capítulo 3.	
Resultados y Análisis.....	70
Capítulo 4.	
Discusión.....	73
Conclusiones.....	74
Capítulo 5.	
Bibliografía.....	75

Capítulo 1.

Introducción

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) implica un problema médico grave con implicaciones económicas. La calidad de vida puede ser muy afectada y el tratamiento médico incluye la ingesta y dependencia de toda la vida sin ser capaz de lograr el control completo de los síntomas. Por la sintomatología presente y los costos debido a la incapacidad del paciente para trabajar, la enfermedad se vuelve un tema importante. El manejo no operatorio de elección actualmente es con Inhibidor de bomba de protones (IBPs) para la ERGE. Las indicaciones actuales de tratamiento quirúrgico de la ERGE son diversas como persistencia de los síntomas a pesar del tratamiento médico, reflujo masivo, síntomas extraesofágicos o la negativa del paciente de continuar con el tratamiento médico. A principios de los 90s, la introducción de la laparoscopia y la cirugía endoscópica llevó a cambios revolucionarios que permitieron realizar con mayor frecuencia la cirugía anti reflujo. Después de su introducción por Geagea y Dallemagne en 1991, la funduplicatura laparoscópica ha ganado aceptación mundial como el estándar de oro del tratamiento quirúrgico por ser seguro y eficaz para la ERGE.^{3,4} Se han descrito varias técnicas laparoscópicas y el método óptimo para la funduplicatura aún es motivo de controversia. La prevalencia del tipo de cirugía realizada varía en todo el mundo y en México los procedimientos más utilizados son la funduplicatura total de 360° en sus variaciones de Nissen o Nissen Rossetiy parcial posterior de 270 ° de Guarner dentro de las principales.⁵ Se han publicado estudios que apoyan la opinión de que los resultados de la funduplicatura parcial posee tasas más bajas de síntomas postfunduplicatura tales como distensión, disfagia y flatulencia.⁶ Revisiones sistemáticas encontraron que la funduplicatura parcial reduce significativamente el riesgo de reintervenciones por fracaso debido a la disfagia, en comparación con funduplicación total. Series laparoscópicas han demostrado menos síntomas postfunduplicatura y reintervenciones para la funduplicatura tipo Guarner, sin embargo, una mayor tasa de síntomas recurrentes de reflujo.⁷ Ensayos aleatorios que comparan dichas técnicas no han demostrado claramente un beneficio de una técnica sobre otra^{8,9} aunque algunos han demostrado una ventaja a corto plazo de Guarner sobre Nissen en términos relacionados al gas y disfagia.¹⁰

Planteamiento del problema

El presente estudio pretende contestar la siguiente pregunta: ¿Existe diferencia en el control de los síntomas de reflujo de los pacientes operados de funduplicatura laparoscópica total o parcial?

Marco Teórico

Definición

Existen numerosos síntomas gastrointestinales que afectan cotidianamente al ser humano debido a múltiples factores involucrados, los cuales, tanto el personal de salud como los pacientes los utilizan inconsistentemente tales como los términos "reflujo" y "dispepsia" que son referidos para describir diferentes tipos de molestias gastrointestinales.

El reflujo gastroesofágico ocurre cotidianamente como hecho fisiológico, sin embargo, en algunas personas se manifiesta como un síntoma esporádico, difícil de calificar como enfermedad, en cambio en otras la magnitud de los síntomas afecta la calidad de vida y merece sin duda el término de enfermedad. La calidad de vida se afecta porque en muchos pacientes la pirosis interfiere con su vida social.

La Dispepsia comprende síntomas y no una enfermedad en sí misma, mientras que la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) engloba a todos los pacientes que presentan un deterioro de la salud o de la calidad de vida como consecuencia de los síntomas producidos por el reflujo o las complicaciones físicas como consecuencia del reflujo gastroesofágico.

Recientemente, un grupo de 44 expertos de 18 países modificaron el método de Delphi para elaborar una definición universalmente aceptable de la ERGE y cuya clasificación se pueda aplicar en la práctica clínica y en la investigación (Fig. 1) y la definen como: **"una condición que se desarrolla cuando el reflujo del contenido gástrico causa síntomas molestos y / o complicaciones"**. Los síntomas definidos por el paciente como molestos, se refieren a que pueden afectar a su calidad de vida y se dividen en: Leves, moderados o severos¹¹.

- Los síntomas leves se producen 2 o más días a la semana
- Los síntomas moderados a graves se producen más de 1 día a la semana y a menudo se considera problemático o incapacitante por los pacientes.

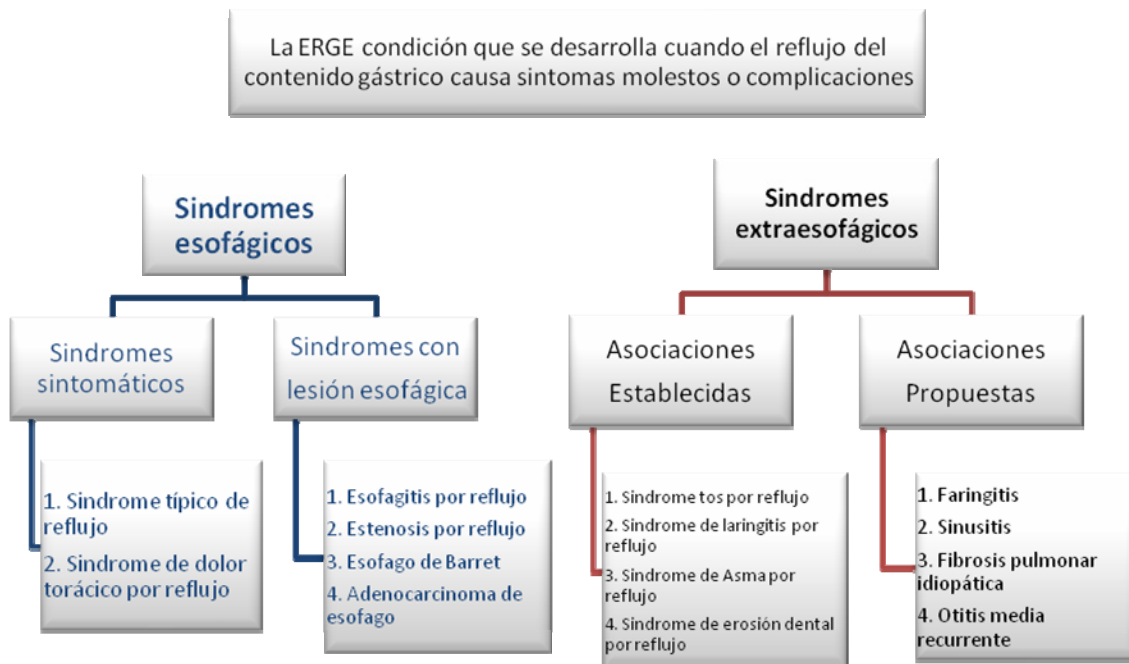


Fig. 1. Clasificación de ERGE según consenso de Montreal modificada. (Tomado de Vakili N, Van Zanten SV, Kahrlas P, et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence based consensus. Am J Gastroenterol 2006;101:1900-2)

En la atención primaria, la mayoría de los pacientes no son inicialmente investigados a unal consignar síntomas como ardor por el reflujo típico o dolor torácico relacionado al reflujo. Tras la investigación, por lo general endoscopia con histología, los pacientes pueden ser clasificados como: "síndrome con lesión de la mucosa" para incluir a la esofagitis por reflujo, la estenosis, esófago de Barrett o adenocarcinoma de esófago. La definición propuesta por el consenso, permite definir los síntomas de la enfermedad, permite la caracterización adicional si se encuentra lesión de la mucosa. Este grupo también reconoce la laringitis, tos, asma y erosiones dentales como posibles síndromes extraesofágicos de la ERGE.

La utilidad de las clasificaciones clínicas en la actualidad como: las guías del American College of Gastroenterology 2005,¹⁴ Práctica Clínica de la Asociación Española de Gastroenterología 2001,¹⁵ Consenso del Grupo Mexicano para el estudio de la ERGE 2002,¹⁶ Consenso Latinoamericano de Gastroenterología 2006,¹⁷ el reporte del grupo Genval 1999,¹⁸ y el Consenso Canadiense sobre el manejo de la ERGE en adultos 2004,¹⁹ son de utilidad, sin embargo el consenso global basado en evidencia de Montreal 2006,²⁰ provee la mejor clasificación pues es clara y adecuadamente sustentada, y se tomó en cuenta para el presente trabajo.

Prevalencia

Se ha mencionado la gama de expresión del reflujo, pero la persona que consulta es, sin duda, un enfermo. Aunque hay variaciones geográficas importantes en la prevalencia del reflujo gastroesofágico, las tasas bajas en África y Asia difieren de la alta incidencia en América del Norte y Europa¹²; La prevalencia en el mundo occidental en general oscila entre el 15% y 25%, mientras que en Asia, la prevalencia reportada es de menos del 5%. Algunas tendencias confirman un aumento significativo en la prevalencia de reflujo y síntomas de un promedio de 5% anual en América del Norte, el 27% anual en Europa, y sólo el 1% en Asia¹³. En general la prevalencia parece ir en aumento en todo el mundo. En México no existen estadísticas que señalen la prevalencia de la ERGE y la información obtenida en diversos países hace sospechar que es una enfermedad muy frecuente, pero la mayoría permanece oculta porque la intensidad de las molestias es poco relevante o se mitiga con automedicación, aun así es una de las causas más frecuentes de consulta gastroenterológica.

Un análisis sistemático realizado recientemente de acuerdo al tiempo de evolución con análisis de tendencias, con un modelo de regresión de Poisson para evaluar la prevalencia de la ERGE basado en un estudio de la población existente en la prevalencia de síntomas semanales de pirosis o regurgitación ácida como indicativo de ERGE¹³. El estudio confirmó resultados estadísticamente significativos ($P < .0001$) de aumento de la prevalencia de la ERGE en toda la población mundial, principalmente en América del Norte ($p = 0.0005$) y Europa ($p < .0001$), pero no en Asia ($p = 5.49$). Además, la mayoría de los estudios longitudinales informaron de un aumento de la prevalencia del reflujo gastroesofágico o esofagitis durante las últimas dos décadas. La etiología de este aumento de la prevalencia es incierta, sin embargo, los datos epidemiológicos sugieren que es multifactorial. Para evaluar cuáles de ellas son biológicamente posibles, primero hay que considerar la fisiopatología de la ERGE y cómo los factores de riesgo pueden estar relacionados.

Fisiopatología

El reflujo gastroesofágico es un evento fisiológico normal, pero la exposición excesiva del epitelio del esófago o supraesofágico al reflujo gástrico ocasiona lesión de la mucosa o síntomas relacionados que es la anomalía fundamental en la ERGE.

La génesis de la lesión de reflujo y los síntomas no son lo mismo, pero cada uno se refiere a una combinación de factores fisiopatológicos que conducen a un número excesivo de episodios de reflujo gastroesofágico, alteración en la depuración de el reflujo del esófago, el aumento de la acidez del jugo gástrico o aumento de la sensibilidad de la mucosa esofágica o supraesofágica al reflujo.

Estas aberraciones en uno o más factores fisiopatológicos potenciales que pueden resultar en la creación de condiciones propicias para el desarrollo de la esofagitis o síntomas como la pirosis. Este cambio de una compensación a una condición

descompensada puede ser conceptualizada como un equilibrio dinámico entre las fuerzas agresivas de promoción de reflujo, lesiones de la mucosa, y de la generación de síntomas y las fuerzas de defensa para contrarrestar estos.

Barrera antirreflujo

La primera línea de defensa contra la ERGE es la integridad de la barrera antirreflujo. La ERGE, y todo lo que implica, no se puede presentar a menos que la barrera antirreflujo permita al jugo gástrico entrar al esófago. Localizado en la unión esófago-gástrica (UEG), la barrera antirreflujo es una zona anatómica compleja cuya integridad funcional en la prevención del reflujo se ha atribuido a la variable intrínseca del esfínter esofágico inferior (EEI), la presión, la compresión extrínseca del EEI por la crura diafragmática, la ubicación intraabdominal del EEI, la integridad del ligamento freno esofágico, y el mantenimiento del ángulo agudo (de His), que promueve una función de "válvula de presión". La función en general de UEG como una barrera antirreflujo depende de la suma de sus constituyentes y su capacidad para mantener una zona de alta presión o un segmento de cierre luminal de la región que separa el estómago del esófago. La UEG como zona de alta presión, normalmente se mantiene durante el estado de interdeglutorio por la contracción del EEI y del diafragma crural circundante.

Es importante hacer una distinción con respecto al reflujo y es que entre la relajación UEG, evidente por la ausencia de una presión de contracción, y la apertura UEG, donde se crea un espacio intraluminal. La relajación no siempre está asociada con la apertura. Además, incluso con la apertura, el volumen de reflujo posterior está fuertemente relacionado con las dimensiones de la apertura de luminal que se produce. El volumen de reflujo que se produce tras la apertura está estrechamente relacionado con las dimensiones de la apertura de la UEG, el gradiente de presión entre el gradiente de presión gastroesofágico, y la viscosidad del reflujo. La viscosidad es especialmente importante para comprender por qué los grandes volúmenes de gas pueden ser ventilados del estómago, mientras que al mismo tiempo, contiene una gran cantidad de líquido en el estómago, el aire tiene 1/55^{vo} la viscosidad del agua lo que permite que fluya 55 veces mayor que el resto de variables constantes. Aparte de la restricción selectiva de líquido en comparación con el reflujo de gas, el diámetro de apertura de la UEG es un factor determinante del volumen de jugo gástrico a entrar al esófago durante un evento de reflujo. Incluso los pequeños aumentos en el resultado del diámetro de apertura genera un aumento exponencial en el volumen de flujo de caudal, porque se relaciona con el radio de apertura a la cuarta potencia. Además, incluso los pacientes sin hernia hiatal pueden tener aún un aumento en la complianza de la UEG secundaria a los defectos más sutiles, no muy evidentes utilizando los métodos actuales radiológicos o endoscópicos. Estos defectos sutiles que pueden dominar la ecuación fisiopatológica en algunos individuos que pueden semejarse a las pequeñas estructuras anatómicas de la UEG, como una válvula de presión gastroesofágico anormal, los defectos en la musculatura EEI, o un hiato diafragmático expuesto.

Esfínter esofágico inferior

El EEI es un segmento de 3 – 4 cm de músculo liso, tónico, contráctil en la UEG. Anatómicamente, el EEI está normalmente rodeado por la crura diafragmática, con mayor presión intraluminal hacia su límite proximal. En el marco de una hernia hiatal por deslizamiento, el EEI es proximal al diafragma crural. El tono en reposo del EEI varía normalmente entre 10 a 30 mm Hg de presión relativa a la presión intragástrica y el monitoreo continuo revela una variación temporal considerable. Las grandes fluctuaciones de la presión del EEI se producen durante la fase III del complejo motor migratorio, la presión EEI podría ser superior a 80 mm Hg. Menores fluctuaciones ocurren durante todo el día con disminución en la presión del estado postprandial y aumenta durante el sueño²¹. El origen de la presión del EEI es una propiedad del músculo liso en sí, así como de su inervación extrínseca²². En un momento dado, la presión de EEI es afectada por factores miogénicos, presión intraabdominal, la presión de distensión gástrica, péptidos, hormonas, diversos alimentos, y muchos medicamentos (Tabla 1).

Tabla 1
Factores que alteran la presión del esfínter esofágico inferior y la función

	Aumento de la presión de EEI	Disminución la presión de EEI	Aumento de la relajación transitoria del EEI	Disminución de la relajación transitoria del EEI
Alimentos	Proteínas	Grasa Chocolate Etanol Pimienta	Grasa	
Hormonas	Gastrina Motilina Sustancia P	Secretina Colecistoquinina Glucagón Polipéptido gástrico inhibitorio Polipéptido intestinal vasoactivo Progesterona	Colecistoquinina	L-NAME [L-N ^G -Nitroarginine methyl ester (Clorhidrato)] Serotonina
Agentes neurales	Agonistas α adrenérgicos Antagonistas β adrenérgicos Agonistas colinérgicos	Antagonistas α adrenérgicos Agonistas β adrenérgicos Antagonistas colinérgicos Serotonina	L-arginina	Atropina Morfina Loxiglutamida Baclofen
Medicamentos	Metoclopramida Domperidona Prostaglandina F _{2α} Cisaprida Betanecol	Nitratos Bloqueadores de canales de calcio Teofilina Morfina Meperidina Diazepam Barbitúricos	Sumatriptan	

La crura diafragmática y el canal hiatal

Alrededor de la EEI el nivel de la unión escamocolumnar (UEC) es el diafragma crural o la crura diafragmática, con más frecuencia la rama derecha de la crura derecha del diafragma se derivan de la vértebra lumbar superior.

Dos haces musculares aplanados de músculo crural se dividen y se inclinan hacia adelante y se arquean alrededor del esófago, en primer lugar divergentes como una tijera y luego la fusión anterior cerca de un centímetro de músculo que separa el borde anterior de la interrupción del tendón central del diafragma^{23,24}. El hiato es un conducto con forma de lágrima, de unos 2 cm a lo largo de sus ejes principales. El diafragma crural es controlado de forma independiente durante la distensión del esófago, vómitos, eructos y cuando la actividad eléctrica se inhibe de forma selectiva, independientemente de la respiración y la contracción costal continua del diafragma^{25,26}. Estas relaciones anatómicas y fisiológicas son la base para la "Hipótesis de los dos esfínteres" que mantienen la competencia del UEG, lo que sugiere que tanto el músculo liso intrínseco del EEI y el diafragma crural extrínseco cumplen una función esfinteriana.

Existen pruebas de que el papel de la disfunción del diafragma crural de la ERGE proviene de un estudio reciente que analiza la morfología de la presión y el grado de aumento de la presión a la inspiración UEG utilizando manometría de alta resolución en 156 pacientes con ERGE y 75 casos control.²⁷ La morfología de la presión UEG se clasifican sobre la base de la grado de separación entre el EEI y la contracción crural y la posición del punto de inversión de presión (Fig. 2).

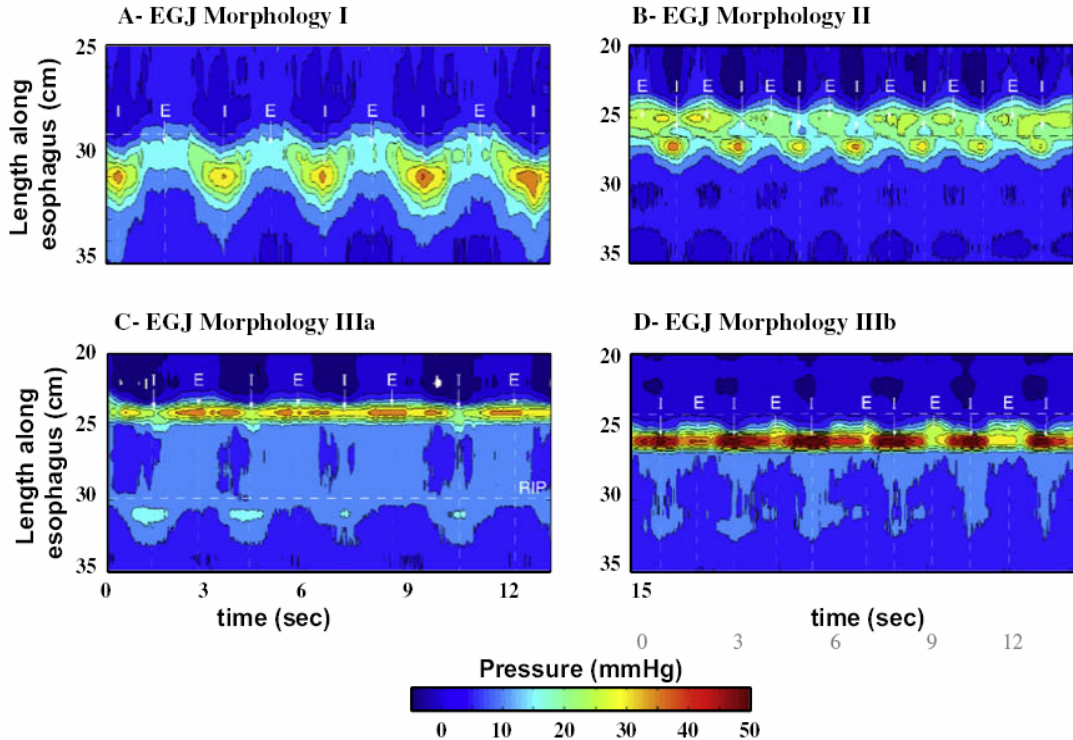


Fig.2. Ejemplos de la morfología de la presión UEG, los subtipos se distinguen principalmente por la distancia de separación entre el esfínter esofágico inferior y diafragma crural (EEI-DC). La gráfica superior en cada panel es una representación del contorno isobárico de los cambios de presión espacio-tiempo que abarca desde el esófago distal, a través de la UEG, y en el estómago proximal durante varios ciclos respiratorios. La magnitud de presiones correspondientes a los colores del espectro se muestra en la parte inferior de la figura. La ubicación del punto de inversión de las vías respiratorias (PIR) se muestra por la línea de trazos horizontales. (A) Ejemplo de la coincidencia completa del DC y el EEI con un pico de presión individual en la gráfica de la variación espacial de presión durante la inspiración y expiración (tipo I). El PIR se encuentra en el margen proximal de la UEG. (B) Un ejemplo de UEG tipo II se caracteriza por un EEI mínimo, pero perceptible, la separación del DC y el EEI haciendo una variación doble de la gráfica de presión y espacio, pero la presión nadir entre los picos era aún mayor que la presión gástrica. El PIR está dentro de la UEG en el margen proximal al DC. (C, D) UEG tipo III se definió cuando la separación del EEI-DC fue de 2 cm en la inspiración. Esta es característica en la Manometría de Alta Resolución (MAR) de la hernia de hiato. Dos subtipos fueron perceptibles, IIIa y IIIb, con la distinción que el punto de inversión de las vías respiratorias fue proximal al DC con IIIa (C) y proximal al EEI en IIIb (D). Aumento mínimo de la presión de contracción que refleja el DC observado durante la inspiración de tipo IIIb.

Los resultados de este análisis reveló que el tipo III la morfología era extremadamente raro en los controles y los pacientes asintomáticos con una endoscopia negativa y el estudio del pH ambulatorio normal (<3%). En contraste, el 30% de la ERGE y pacientes con una endoscopia positiva o el estudio del pH había morfología de tipo III. El aumento de la presión inspiratoria UEG se redujo significativamente en la ERGE de los pacientes, que fueron definidos, ya sea por la exposición anormal de ácido en el monitoreo del pH esofágico o historia de esofagitis, en comparación con los controles normales y de los pacientes sintomáticos sin evidencia objetiva de la ERGE con endoscopia o monitoreo de pH ambulatorio (Fig. 3).

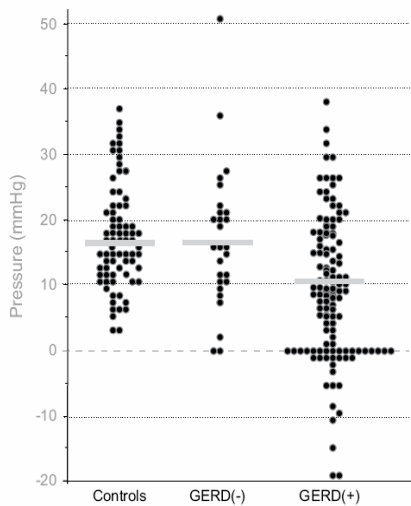


Fig. 3 Los datos individuales en el aumento de la presión inspiratoria UEG de con personas caracterizadas ambos por tipo de paciente (controles, pacientes ERGE[-], pacientes ERGE[+]. ERGE [-] los pacientes tenían síntomas sin una Enfermedad gastroesofágica positiva o un estudio de pH positivo. ERGE [+] los pacientes tenían Enfermedad gastroesofágica positiva o el estudio del pH positivo. Aunque había una superposición sustancial, los pacientes ERGE [+] tenían una media de aumento de la UEG significativamente menor que los controles y los pacientes ERGE [-]. (* ANOVA, $p < .05$ versus tipo III). (Modificado de Altschuler SM, Boyle JT, Nixon TE, et al. Reflejo de la inhibición simultánea de esfínter esofágico inferior y el diafragma crural en los gatos. Am J Physiol 1985; 249: G586-91, con permiso.)

Aunque tanto la presión EEI y su separación de la presión generada por el diafragma crural fueron estadísticamente correlacionados con la ERGE, la asociación más fuerte, y el único predictor independiente de la ERGE, como un resultado categórico en un análisis de regresión logística, se alteró la disfunción del diafragma crural según lo indicado por el aumento en la reducción inspiratoria de la presión de la UEG. Estos datos apoyan la idea de que las funciones del diafragma crural como un esfínter extrínseco aumentan la competencia de la barrera antirreflujo.

Válvula de presión gastroesofágica

Además de los dos esfínteres que se describió anteriormente, otro mecanismo de función de barrera en la UEG que se encuentra en posición del esófago distal en la cavidad intraabdominal. Con el posicionamiento subdiafragmático del esófago distal, una válvula de presión es formada por pliegue musculomucoso formada por la entrada del esófago en el estómago a lo largo de la curvatura menor. Con esta disposición anatómica, el aumento de la presión intra-abdominal o intragástrico disminuye el ángulo de His y comprime la porción subdiafragmática del esófago, impidiendo así la apertura y el reflujo durante períodos de esfuerzo abdominal. Aunque la relevancia clínica de este concepto sigue siendo controvertido, varias líneas de evidencia avalan su validez. Utilizando cadáveres sin una hernia hiatal, Hill y colaboradores²⁸ demostraron que la cirugía acentúa la longitud de la válvula de presión e impide el reflujo a pesar de la presencia de un gradiente de presión favorable al reflujo gastroesofágico atribuible al aumento de la presión intra-abdominal. Hill y sus colegas ampliaron ese concepto con el desarrollo de un sistema de clasificación de la competencia UEG basado en la apariencia endoscópica de la válvula de presión gastroesofágica durante la retroflexión (Fig. 4).

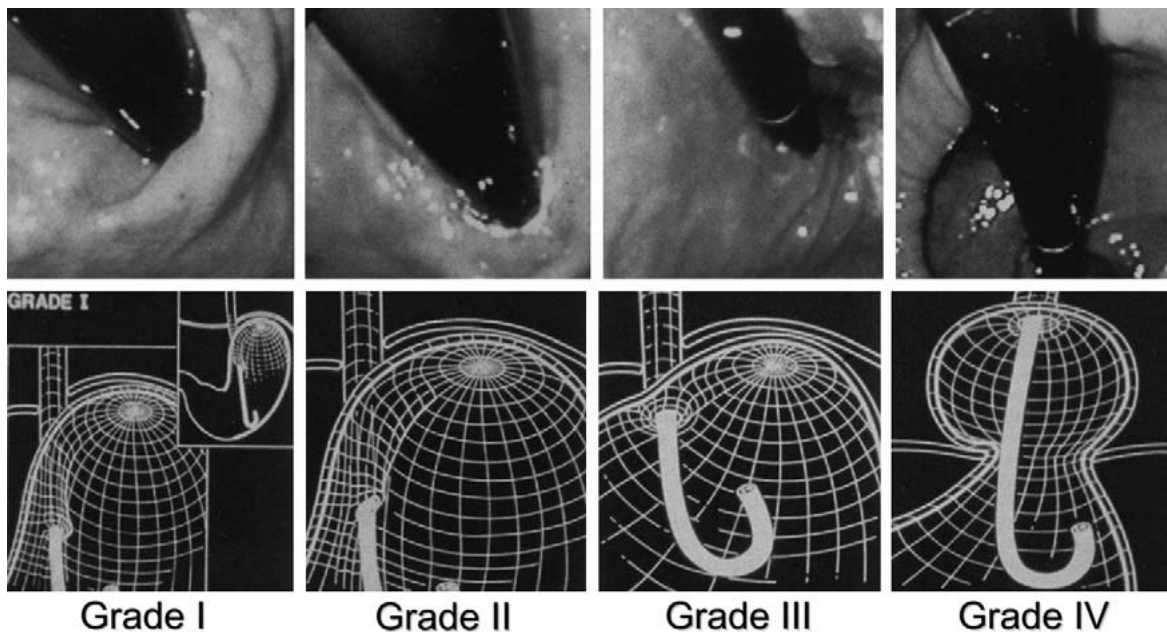


Fig. 4 Representación tridimensional de la interrupción anatómica progresiva de la válvula de presión gastroesofágica. (Grado I) cresta normal de tejido muy próximo al eje de del ámbito de aplicación de retroflexión. (Grado 2) El lomo es un poco menos definido y se abre con la respiración. (Grado 3) La cresta apenas está presente y el hiato es amplio. (Grado 4) Haycresta muscular y el hiato está abierto en todo momento. (Modificado de Hill LD, KozarekRA, Kraemer SJ, et al. The gastroesophageal flap valve: in vitro and in vivo observations. *Gastrointest Endosc* 1996; 44:541-7.)

Dos estudios endoscópicoshan informado que este sistema de clasificación correlaciona la gravedad dereflujo.^{28,29} Más recientemente, una investigación, con monitoreo de pH inalámbrico, encontraron una fuerte correlación entre el grado en que los individuos son susceptibles al reflujo inducido por el ejercicio y el grado de la válvula de presión.³⁰ dicha correlación no existía conla presión del EEI. Debido a que el reflujo inducido por el ejercicio es probablemente mediado por latensión y aumento de la presión intra-abdominal, estos resultados respaldan la importancia dela válvula de presión como un mecanismo de competencia de la UEG.

Mecanismos de reflujo

Prolongados estudios manométricos, realizados ya sea de noche o utilizando equipo de manometría postprandial ambulatoria, han facilitado el análisis mecanicista de cómoel reflujo gastroesofágico se produce. Estas investigaciones han llegado a centrarse en los tresmecanismos de reflujo dominantes: (1) Relaxaciones transitorias del EEI, sin ninguna anomalía anatómica necesaria; (2) Hipotensión del EEI, de nuevo sin necesidad de invocar ningunaanomalía anatómica, o la distorsión anatómica (3) Distorsión anatómica de la UEG incluyendo pero no limitadaa, hernia de hiato. Relaxaciones transitorias del EEI son esencialmente el único mecanismo dereflujo durante los períodos de presión normal del EEI (> 10 mm Hg). Se presentan de forma independientea la deglución; no van acompañadas de la peristalsis, están asociados con una inhibición

crural diafragmática; se asocian con el acortamiento del esófago distal atribuible a la contracción del músculo longitudinal, y persistir durante períodos más largos de relajación que relajaciones del EEI inducidas por la deglución (> 10 segundos).³¹⁻³³ Cabe destacar que los registros manométricos prolongados no han demostrado consistentemente una mayor frecuencia de relajaciones transitorias del EEI en pacientes con ERGE en comparación con los controles normales;³⁴ Sin embargo, la frecuencia de los de reflujo de ácido, en comparación con el reflujo de gas, durante la relajación transitoria del EEI ha sido reportado de manera consistente a ser mayor en pacientes con ERGE.³⁵

La ERGE también puede ocurrir en el contexto de la disminución de la presión del EEI ya sea por la tensión inducida o reflujo libre. El reflujo inducido por tensión se produce cuando se supera un EEI hipotenso y abierto, asociado con un dramático aumento de la presión intraabdominal.³⁶ Datos manométricos sugieren que esto ocurre rara vez cuando la presión del EEI es superior a 10 mmHg.^{36,37} También es un hecho poco habitual en los pacientes con hernia hiatal³⁸ el reflujo libre se caracteriza por un descenso en el pH intraesofágico sin un cambio identificable en la presión intragástrica o la presión del EEI. Episodios libres de reflujo se observaron solamente cuando la presión del EEI está dentro de 0 a 4 mmHg de la presión intragástrica. Un hiato muy abierto o distendido predispone a este reflujo libre, porque tanto el esfínter intrínseco como el extrínseco están comprometidos.

Con hernia hiatal, la función del diafragma crural es potencialmente comprometida tanto por su desplazamiento axial³⁹ como y atrofia como consecuencia de la dilatación del hiato.⁴⁰ Otro efecto que ejerce la hernia hiatal en la barrera antirreflujo es disminuir la presión intraluminal dentro de la UEG. La representación topográfica de la zona de alta presión de la UEG detectable en la manometría en pacientes con hernia de hiato reveló distintos componentes de presión intrínseca del esfínter y del canal hiatal, con cada uno ejerce una presión de magnitud inferior que la presión de la UEG de un grupo de comparación con los controles.⁴¹ Simulando una reducción de la hernia hiatal reposicionando el esfínter intrínseco de nuevo en el canal hiatal y sumando aritméticamente las presiones superpuestas resultando en las presiones calculadas de la UEG, sin embargo, las cuales eran prácticamente indistinguibles de los sujetos de control. Junto con las investigaciones previas, estos datos demostraron que la hernia hiatal reduce la longitud de la zona de alta presión de la UEG.³⁹ Esto es probablemente causado por la interrupción de la UEG distal a la unión escamocolumnar, el segmento atribuible a las fibras que aprietan y sostienen el cardias gástrico.⁴² El efecto de la hernia de hiato en la morfología de la presión de la UEG es también la explicación probable para la observación clínica que la competencia UEG es inversamente proporcional a la longitud definida manométricamente UEG presentados en múltiples publicaciones quirúrgicas.⁴³

Aclaramiento del ácido esofágico

Después de que un episodio de reflujo ácido se presenta, la duración de tiempo que la mucosa esofágica sigue siendo acidificada (pH <4) se denomina el "tiempo de aclaración ácida del esófago". El aclaramiento del ácido comienza cuando el peristaltismo primario o secundario vacía el ácido que refluye del esófago. El pH esofágico es raramente restaurado a la normalidad, no obstante, por la primera secuencia peristáltica. Más bien, esto se logra por las degluciones subsecuentes durante las cuales el bicarbonato junto con la de la saliva dentro de ingestión titula el ácido residual a la normalidad. La prolongación de la remoción del ácido del esófago en pacientes con esofagitis se demostró junto con la descripción inicial de una prueba de aclaramiento ácido⁴⁴. Los datos clínicos sugieren también que el aclaramiento ácido prolongado se correlaciona con la severidad de la esofagitis y la presencia de Metaplasia de Barrett.⁴⁵⁻⁴⁷ De lo que se conoce sobre los mecanismos de la remoción de ácido, las dos principales causas potenciales del aclaramiento ácido esofágico prolongado se deterioran el vaciamiento esofágico y la función salival afectada.

Pérdida del vaciamiento esofágico

Deterioro de vaciamiento esofágico en la ERGE fue inferida por la observación de que los síntomas del reflujo gastroesofágico mejoran con una postura erguida, una maniobra que permite que la gravedad aumente el vaciamiento de líquidos. Subsecuentemente, dos mecanismos de deterioro del vaciamiento esofágico han sido identificados: la disfunción peristáltica y reflujo superpuesto con hernias hiatales que no reducen. La disfunción peristáltica en la esofagitis ha sido descrita por varios investigadores. De particular importancia son el peristaltismo fallido y contracciones peristálticas hipotensas (<30 mm Hg), que se traducen en vaciamiento incompleto.⁴⁷ a medida que aumenta la esofagitis en severidad, lo mismo ocurre con la incidencia de la disfunción peristáltica⁴⁸, y estudios recientes no muestran ninguna mejoría peristáltica después de la curación de la esofagitis por la inhibición del ácido⁴⁹, o cirugía antirreflujo⁵⁰. Más probable es que la disfunción aguda asociada con esofagitis activa es parcialmente reversible, pero no la que se asocia con estenosis o fibrosis.

La hernia hiatal puede también afectar el vaciamiento esofágico. El registro concurrente del pH y la gammagrafía por encima de la UEG mostró que el deterioro del aclaramiento esofágico se debió por el reflujo de líquido del saco herniario durante la deglución.⁵¹ Esta observación fue posteriormente confirmada radiográficamente en un análisis de vaciamiento del esófago en pacientes con hernias de hiato reductibles y no reductibles.⁵² La eficacia del vaciamiento disminuyó significativamente tanto en ambos grupos con hernia y los controles. El vaciamiento se vio afectado particularmente en los pacientes con hernia hiatal no reductible que exhibió el vaciado total con sólo un tercio de las pruebas deglutorias. De acuerdo con los estudios gammagráficos, los pacientes con hernias hiatales no reductibles fueron el único grupo que exhibió flujo retrógrado de líquido de la hernia durante la relajación deglutoria.

Función salival

La fase final de la remoción de ácido del esófago se ve facilitada por la salivación. Así como el deterioro del vaciamiento esofágico prolonga la remoción de ácidos, disminuyendo la capacidad de la saliva para neutralizar el ácido intraesofágico restante tiene un efecto similar. El disminuir la salivación durante el sueño, por ejemplo, explica por qué episodios de reflujo durante el sueño o inmediatamente antes de dormir se asocian con tiempos marcadamente prolongados de aclaramiento ácido. La xerostomía crónica se asocia también con la exposición prolongada del ácido del esófago y esofagitis.⁵³ Un grupo de sujetos demostró tener tiempos prolongados de aclaramiento ácido atribuible a hiposalivación en fumadores de cigarrillos. Incluso pacientes sin síntomas de reflujo ácido a veces exhiben un aclaramiento del 50% más que los no fumadores y el contenido salival de base titulable fue sólo del 60% del comparados por edad de los no fumadores.⁵⁴ Ninguna diferencia sistemática se ha encontrado, sin embargo, en la función de la saliva de los pacientes con ERGE en comparación con los controles.⁵⁵

Además de bicarbonato, la saliva contiene factores de crecimiento que tienen el potencial de mejorar la reparación de la mucosa. Factor de crecimiento epidérmico, producido en las células ductales submaxilares y las glándulas duodenales de Brunner.⁵⁶ En animales modelo, factor de crecimiento epidérmico que ha demostrado proporcionar citoprotección contra irritantes, mejorar la cicatrización de la úlcera gastroduodenal, y la disminución de la permeabilidad de la mucosa esofágica a lesiones de hidrógeno.⁵⁶⁻⁵⁸ Los estudios no han mostrado diferencias consistentes en la concentración de factor de crecimiento epidérmico en la esofagitis o en pacientes con Metaplasia de Barrett^{59,60}, lo que hace imposible implicar a las alteraciones de secreción del factor de crecimiento en la patogénesis de la ERGE.

Causticidad del Reflujo gástrico

El jugo gástrico contiene sustancias que pueden ser particularmente perjudiciales para el epitelio del esófago con una exposición prolongada. El ácido gástrico (clorhídrico) es el componente más nocivo y sigue siendo el objetivo de la terapia inicial para los medicamentos que, o bien neutralizan o inhiben su secreción. La esofagitis erosiva severa ocurre en 42% a 70% de los pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison;^{61,62} la excesiva producción de ácido parece un factor causal en la patogénesis de la ERGE. Aunque se han informado tasas mayores de secreción de ácido gástrico en pacientes con esofagitis por reflujo,⁶³ un estudio prospectivo en una población de gran tamaño, utilizando como control la comparación de género mostró que la producción de ácido basal en los pacientes varones con esofagitis es similar a las que no lo presentan ($3,8 \pm 0,5$ vs. $4 \pm 0,4$ mEq/h). El gasto que se observa en pacientes femeninas con esofagitis sólo parece aumentar cuando se contrasta con la escasa producción en las mujeres sin esofagitis ($3,4 \pm 0,6$ vs $1,7 \pm 0,2$ mEq/h),⁶⁴ pero lo más importante, ninguna correlación significativa se observó con el grado de la esofagitis en ambos sexos.⁶⁴

En el otro extremo del espectro, *H pylori* podría jugar un papel protector papel contra el desarrollo de la esofagitis por inducir gastritis atrófica con hipoacidez concomitante.⁶⁵ Además, los pacientes con antecedente de enfermedad péptica ulcerosa, en los que se había erradicado su *H pylori* podrían desarrollar ERGE en una etapa posterior.⁶⁶ Esta relación es tenue, sin embargo, al examinar los informes indica que no hay diferencias en ninguno de las variables de reflujo entre los pacientes con *H pylori* positivos y negativos⁶⁷ y que la prevalencia de esta bacteria no es mayor en los pacientes que en el grupo control con esofagitis.⁶⁸

La pepsina, la bilis y las enzimas pancreáticas en las secreciones gástricas pueden lesionar el epitelio del esófago, pero su nocividad es o disminuida en un ambiente ácido, dependiente de la acidez para la activación, o limitada por la observación de que las concentraciones encontradas fisiológicamente son demasiado bajas para ser clínicamente relevantes.^{69,70} La bilis merece atención debido a que es el segundo componente predominante de reflujo y persisten reflujo pesar de los inhibidores de los ácidos biliares.⁷¹ Pueden atravesar la membrana celular y dañar a la célula en un entorno débilmente ácido (pH 3.5) que puede existir con tratamiento con supresores de ácido.^{72,73} Por lo tanto, la causticidad del reflujo gástrico se extiende más allá de la exposición al ácido gástrico.

LA VINCULACIÓN ENTRE LOS FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS Y FISIOPATOLOGÍA

Longevidad

Tanto la prevalencia de la ERGE y la gravedad de la esofagitis se incrementan en las personas mayores de la población. Stanghellini⁷⁴ analizó la tasa prevalencia de 3-meses con síntomas de ERGE de acuerdo a la estratificación de edad en un ensayo multicéntrico de 5581 sujetos de 10 lugares internacionales (Domestic/International Gastroenterology Surveillance Study). Se informó de que la proporción de individuos que experimentan síntomas relevantes "parecidos a la ERGE", pero sin esofagitis, aumentó significativamente con la edad. Los síntomas se clasificaron como relevantes si fueran de al menos de gravedad moderada o se hayan presentado al menos una vez a la semana.

Datos evaluar la prevalencia de esofagitis grave también muestran un aumento significativo de los pacientes de mayor edad. Johnson y Fennerty⁷⁵ realizaron un análisis después de esto de los datos de referencia agrupados de cinco ensayos clínicos controlados, prospectivos, aleatorios que evaluaron el efecto de los inhibidores de la bomba de protones en la curación de la esofagitis erosiva. Los ensayos incluyeron un total de 11,945 pacientes mayores de 18 años con ERGE erosiva y esofagitis. En esta gran compilación de ensayos de pacientes, existe una clara asociación entre la edad y la proporción de pacientes con erosión moderada o grave esofagitis (Grado C o D de Los Ángeles). Además, el esófago de Barrett

es más común en los ancianos. Collen y colaboradores⁷⁶ realizaron un estudio prospectivo para evaluar las diferencias relacionadas con la edad en el aspecto de la mucosa de la ERGE mediante la evaluación de 228 pacientes con ERGE diagnosticado que tenían ardor de estómago (N=98), esófago de Barrett (N=43); o esofagitis erosiva (N=87). Los pacientes de 60 años o más tenían significativamente más enfermedad de la mucosa esofágica (esofagitis erosiva o esófago de Barrett) que los pacientes menos de 60 años de edad y, notablemente, el 87% de los pacientes mayores de 70 años o más tenía enfermedad de la mucosa esofágica. Para cada década de vida de menos de 30 años de edad mayor o igual a 70 años de edad, se produjo un aumento significativo en enfermedad de la mucosa esofágica ($p=0.002$). Curiosamente, no hubo diferencias en paralelo en la severidad de los síntomas de pirosis o de la producción basal promedio de ácido para cada década. Parece que a medida que aumenta la longevidad, así mismo la prevalencia y la gravedad de esofagitis.

Hay también un número de cambios en la motilidad asociados con la longevidad que pueden predisponer a los pacientes a la ERGE. La barrera antirreflujo puede estar comprometida y la función motora esofágica puede disminuir con el envejecimiento. Aunque la presión del EEI basal no es alterada de manera significativa con la edad⁷⁷ hay una disminución en la longitud intraabdominal del esfínter esofágico inferior y un aumento de la prevalencia de hernia hiatal.⁷⁸ En un análisis retrospectivo de 1307 pacientes sometidos a manometría y pHmetría para síntomas de reflujo gastroesofágico, la exposición ácida esofágica aumentaron un 1,1% por cada década de la vida.⁷⁸ Este aumento de la exposición al ácido parecía ser una asociación independiente de la longitud EEI abdominal ($p<0.001$) y dismotilidad en aumento ($p<0.01$). Otros estudios también han sugerido una relación entre el envejecimiento y deterioro de la peristalsis. Achem y cols. compararon los patrones⁷⁷ de la motilidad esofágica en 133 pacientes mayor o igual a 65 años de edad con 48 pacientes menores de 40 años para evaluar si la edad afecta negativamente a la motilidad del esófago y el reflujo. Informaron que los pacientes mayores de 65 años fueron menos propensos a tener un peristaltismo normal en comparación con los pacientes 40 años de edad o menos. Otros mecanismos de protección también pueden verse afectados en los ancianos. Peristalsis secundaria, que ayuda en el aclaramiento del reflujo⁷⁹ y evita que el ácido alcanzar la faringe, se produce con menos frecuencia y con mayor frecuencia es deficiente en pacientes con niveles anormales de reflujo^{80, 81} y en los ancianos,⁸² potencialmente comprometer la remoción de ácido.

Del mismo modo, la producción de bicarbonato de la saliva disminuye con la edad potencialmente más ampliar la exposición ácida del esófago ya aumentado por deterioro peristalsis.⁵⁵

Obesidad

La prevalencia de la obesidad ha alcanzado proporciones epidémicas en los Estados Unidos durante las últimas tres décadas. Según datos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (NHANES), la prevalencia de la obesidad (definida como un IMC ≥ 30) ha aumentado de aproximadamente el 15% en 1980 (NHANES II) casi el 31% en 1999 (NHANES continúa 1999-2000)⁸³ Del mismo modo, la prevalencia de la ERGE ha ido aumentando en los Estados Unidos con estudios que sugieren que puede ser ahora hasta el 20%.^{84,85} Además, un índice de masa corporal elevado se ha demostrado que está asociado con un riesgo elevado de ERGE⁸⁶⁻⁸⁸ y una relación dosis-respuesta específica entre el índice de aumento de masa corporal y la prevalencia de la ERGE ha sido demostrada. Ilustrativo de esto^{85,89-91}, El-Serag y cols.⁸⁹ mostraron que los pacientes obesos eran 2,5 veces más propensos que aquellos con índice de masa corporal normal (< 25) es más probable que tengan síntomas de ERGE o erosiones esofágicas. Teniendo en cuenta estas tendencias en el tiempo y en paralelo a las asociaciones epidemiológicas, es tentador especular que la obesidad favorece al desarrollo de la ERGE.

Aunque la obesidad podría estar asociada con la dieta y el estilo de vida, situaciones relevantes en la patogénesis de la ERGE, también es lógico centrarse en la mecánica de las presiones impuestas sobre la UEG por el aumento de la circunferencia abdominal. Un aumento de la cintura podría estar asociado con un aumento en de la presión intra abdominal, y esto a su vez exacerbar el reflujo al aumentar la presión intragástrica. Esta elevación de la presión intragástrica podría contribuir a aumentar el flujo retrógrado a través de la UEG porque el gradiente de presión gastroesofágico es una variable fundamental en la ecuación de flujo. Además, la presión intragástrica puede promover el desarrollo de la hernia de hiato, aplicando una tensión de presión axial a través del diafragma.

Un análisis reciente examinó la relación entre la obesidad y la morfología del la presión del segmento de la UEG usando manometría del estado sólido de alta resolución en 285 pacientes y evaluaron la asociación entre las variables antropométricas y los valores de presión a través de la UEG, y el grado de separación axial entre el EEI y la crura diafragmática.⁹² Se observó una correlación significativa entre el índice de masa corporal o la cintura y la presión intragástrica ($P < 0.0001$). Un análisis multivariado ajustado a la edad, el sexo y el tipo de paciente no modificó la dirección o magnitud de esta relación. La obesidad se asoció también con la separación de los componentes de la presión de la UEG. Estos hallazgos sugieren que los sujetos obesos tienen más probabilidades tener ambos trastornos de la UEG y un gradiente de presión gastroesofágico aumentada proporcionando un escenario perfecto para que se produzca el reflujo.

Helicobacter pylori

El papel del H. pylori en la ERGE merece especial atención dado el tiempo inverso llamativo en la prevalencia de la ERGE y úlcera péptica relacionada a H. pylori.⁹³Datos epidemiológicos revelan que los pacientes con esofagitis por reflujo gastroesofágico son menos propensos a tener infección por H. pylori.⁹⁴La infección por H. pylori también se asocia con una reducción en la prevalencia de metaplasia del esófago de Barrett y adenocarcinoma.⁹⁵⁻⁹⁷

Para que el H. pylori pueda ejercer un efecto patogénico directo del H. pylori sobre la ERGE, debe repercutir en uno de los factores determinantes de la enfermedad primaria. El H. pylori no tiene ningún efecto aparente sobre la competencia UEG.⁹⁸No existen datos que sugieren que H. pylori disminuye la presión del EEI o la frecuencia de las relajaciones transitorias EEI. Por otra parte, la función peristáltica esofágica y el aclaramiento del ácido es improbable que sean afectados por H. pylori. La cuestión relativa a la resistencia de los tejidos es menos cierta en que ha habido informes del H. pylori colonizando la mucosa esofágica. Sea o no tal colonización afecta la sensibilidad de la mucosa, no obstante, queda por demostrar. El mecanismo principal por el cual el H. pylori podría influir en la patogénesis de la ERGE es mediante la modificación de la acidez de reflujo gástrico. Infección por H. pylori tiene un efecto importante en las células D secretoras de somatostatina en el antro gástrico de forma que la inhibición por retroalimentación por el ácido luminal de la liberación de gastrina se interrumpe. Como resultado, los niveles de gastrina son superior en los individuos infectados por H. pylori y los niveles de estos no presentan niveles normales de inhibición.⁹⁹La falta de inhibición por retroalimentación se hipotetiza que es responsable en última instancia para el aumento de la secreción de ácido en los pacientes con úlceras duodenales con H. pylori positivos y tienen gastritis antral predominante. H. pylori asociada a la infección en gastritis predominante del cuerpo gástrico, también se asocia con aumento de los niveles de gastrina. A pesar del aumento de los niveles séricos de gastrina, sin embargo, estos pacientes tienen disminución de la secreción ácida. La gastritis predominante del cuerpo gástrico altera la función de células parietales, como resultado de la inflamación local incrementa los niveles de citocinas, como factor de necrosis tumoral- α . Esto eventualmente puede conducir a la hipoclorhidria y la atrofia gástrica. La inversión de gastritis del cuerpo gástrico inducida por H. pylori, y asociada a hipoclorhidria, tiene el potencial de aumentar la secreción del ácido gástrico y por lo tanto de la acidez del reflujo de tales individuos.¹⁰⁰

Predicciones lógicas de esta discusión parecen ser que la erradicación de H. pylori en los pacientes con úlcera duodenal o gastritis antral mejora los síntomas de ERGE. En pacientes predispuestos a la ERGE, mientras que la erradicación en pacientes con gastritis predominante en el cuerpo gástrico podría empeorar la ERGE en pacientes con un grado comparable de disfunción de la UEG. Aunque estos fenómenos pueden ocurrir, es importante destacar que H. pylori, en sí mismo, no causa ERGE. No hay datos que sugieran que H. pylori tienen ningún papel en la alteración de la resistencia del tejido, el aclaramiento esofágico o la competencia UEG.

Medicamentos

Una incremento precipitado del 300% a 350% de aumento en la incidencia de adenocarcinoma de esófago en los Estados Unidos desde la década de 1970¹⁰¹ paralelo al aumento del consumo per cápita de medicamentos relajantes del EEI desde 1957,¹⁰² Esta latencia se ha tomado en cuenta por Wang y cols⁴³,¹⁰² y Lagergren y cols.¹⁰³ Ambos grupos de investigadores analizaron la hipótesis de que una disminución prolongada de la presión del EEI inducida farmacológicamente (lo que sería favorable a reflujo) juega un papel en la alta incidencia actual de adenocarcinoma de esófago. Aunque el desarrollo de adenocarcinoma de esófago no es exclusivamente causado por el reflujo anormal, el reflujo es un factor de riesgo lo suficientemente fuerte para tomar esa hipótesis como viable.¹⁰³

Lagergren y cols¹⁰⁴ identificaron cinco clases de medicamentos con efecto bien documentado de relajación de la presión del EEI que pueden influir en las tasas actuales de incidencia de cáncer de esófago adenocarcinoma en Suecia:

(1) Nitroglicerinas, (2) Anticolinérgicos, (3) β -adrenérgicos agonistas, (4) aminofilinas, y (5) benzodiazepinas.

En una muestra de 189 pacientes con adenocarcinoma esofágico, la incidencia significativa de las tasas de 2,3, 2,2 y 4,2 con seguimiento a largo plazo (≥ 5 años) el uso de aminofilinas, β -agonistas adrenérgicos, y los anticolinérgicos, respectivamente, pero no con los otros medicamentos (tasa de incidencia de proporciones 1,7%). Al ajustarse según los síntomas de la pirosis o regurgitación ocurre al menos una vez a la semana durante un año o más, estas tasas de incidencia de proporciones disminuyó a 1,7, 1,9, 2,2 y apuntando al reflujo como un factor de confusión en el desarrollo de adenocarcinoma. Los autores concluyeron que los medicamentos relajantes del EEI están asociados de forma definitiva con un mayor riesgo de adenocarcinoma de esófago.

El informe de Suecia refleja un informe anterior de Vaughan y cols¹⁰⁵ realizados en los Estados Unidos. En un grupo de 293 pacientes con adenocarcinoma de esófago, la razón de momios para el cáncer asociado con el uso prolongado de relajantes del EEI (≥ 5 años) fue de 3,1 y 2,3 para la teofilina y para β -agonistas adrenérgicos, pero menos de 0,8 para los antagonistas del calcio, nitroglicerina y antidepresivos tricíclicos. La conclusión del estudio de Vaughan y cols¹⁰⁵, sin embargo, se opuso al realizado por Lagergren y colegas.¹⁰³ Para confundir la cuestión, Corley y cols¹⁰⁶ recientemente formularon la hipótesis de que el reflujo se precipita tanto el esófago de Barrett y el asma, con el último que conduce al uso de medicamentos antiasmáticos con razones de momios del esófago de Barrett mayor que 4 incluso de esteroides respiratorios, que no se conocen para disminuir la presión del EEI o el aumento del reflujo gastroesofágico. Esta proposición fue con el apoyo de varias observaciones:

(1) la falta de asociación entre el uso de medicamentos y los síntomas de reflujo en pacientes con esófago de Barrett

- (2) la asociación independiente entre el asma y la presencia de esófago de Barrett
- (3) la observación de que de todos los medicamentos evaluados que inducen reflujo, solo los antiasmáticos se asociaron con esófago de Barrett
- (4) que el ajuste de los síntomas del asma atenuó significativamente la asociación Barrett.

En consecuencia, dadas las limitaciones del estado actual de los conocimientos sobre relaciones causa-efecto con el adenocarcinoma de esófago y deteniendo en cuenta que muchos medicamentos relajantes del EEI son importantes para el manejo de la salud en general, la decisión de interrumpir el tratamiento para prevenir futura patología esofágica requiere una evaluación a fondo sobre una base de paciente por paciente.¹⁰⁷

ERGE Extraesofágico

El grupo de consenso sobre reflujo reconoce que la acidez y la regurgitación son síntomas comunes típicos de enfermedad por reflujo con la manifestación más común de lesiones esofágicas como la esofagitis por reflujo;^{11, 108-110} Sin embargo, también observaron que las manifestaciones de la ERGE incluyen síndromes tanto esofágicos y síndromes extraesofágicos (Fig. 1). Los síndromes de tos de reflujo, laringitis por reflujo, asma por reflujo, se designaron como los síndromes extraesofágicos con una asociación establecida a ERGE.¹¹

Las formas potenciales en que puede contribuir a ERGE a los síndromes de tos por reflujo, laringitis y asma implica mecanismos tanto directos (aspiración) e indirectos (neutral mediada).^{1,111-114} Se piensa que el reflujo causa la tos por uno de dos mecanismos. Estos son clasificados como reflujo esofágico "alto" o "distal".¹¹⁵ La patogenia del reflujo esofágico "alto" que atraviesa el esófago y provoca tos, ya sea por estimulación directa faríngea o laríngea o aspiración y causa una respuesta de tos traqueal o bronquial. En el reflujo esofágico "distal", la tos puede ser producida mediada por un reflejo vagal traqueobronquial.^{115,116} Por el contrario, la tos crónica causada por los cambios de gradiente de presión entre las cavidades abdominal y torácica durante el acto de la tos puede precipitar el reflujo y llevar a un círculo vicioso de la tos y reflujo.^{116,117} Del mismo modo, en la laringitis por reflujo asociada, ERGE puede contribuir al daño de la mucosa laríngea por aspiración directa del contenido gástrico. La mucosa laríngea es más sensible al ácido gástrico que el esófago, y estudios en animales han demostrado que incluso pequeñas cantidades de reflujo gástrico podría causar lesión.^{118,119}

Síndrome de tos por reflujo.

La tos crónica, definida como tos de más de 3 semanas de duración, es una condición común vista por los médicos en Estados Unidos.¹²⁰⁻¹²¹ En pacientes no fumadores con un radiografía normal de tórax, sin tomar inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), las causas más comunes de la tos incluyen el síndrome de goteo postnasal, asma, RGE, y la bronquitis crónica, y estos cuatro trastornos pueden representar hasta un 90% de los casos de tos crónica.¹²²

La evaluación de los pacientes con tos crónica no siempre es sencilla, porque los pacientes pueden no tener una sola causa subyacente de la tos, pero en su lugar pueden tener varios trastornos que contribuyen a los síntomas. Por ejemplo, Poe y Kallay¹¹⁶ encontraron que el RGE por sí solo representaba para la tos solo 13% de su población de estudio, mientras que en 56% de los pacientes, RGE fue un factor que contribuye a la persistencia de la tos. Sin embargo, la evaluación de la tos crónica suele comenzar con el protocolo anatómico de diagnóstico desarrollado por Irwin y cols.¹²³ Este protocolo evalúa casos de tos crónica que tiene radiografías normales de tórax y no toman inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, las tres causas más comunes de la tos son: (1) el síndrome de goteo postnasal, (2) asma, y (3) ERGE. Una vez que las contribuciones del síndrome de goteo postnasal y el asma han sido evaluados, los pacientes pueden someterse a una evaluación para la ERGE. El diagnóstico de la tos crónica asociada RGE puede ser difícil ya que muchos pacientes no presentan síntomas típicos de reflujo, y los médicos deben mantener un alto índice de sospecha para el diagnóstico. Se estima que hasta un 75% de los pacientes con RGE asociado tos no muestran los síntomas clásicos de reflujo (es decir, la acidez y regurgitación).^{112,123,124} Everett y cols¹²⁵ encontró que sólo el 63% de los pacientes estudiados muestran los síntomas clásicos de reflujo. En contraste con los síntomas clásicos, los pacientes con tos asociada a RGE pueden describir una tos que se produce principalmente durante el día, en posición vertical, durante la fonación, cuando se levanta de la cama, o la tos asociada con la alimentación. El proceso se complica aún más por el hecho de que no hay prueba diagnóstica que sea definitiva en la identificación del RGE como causa de tos crónica.¹¹⁷

Los exámenes comunes utilizados para diagnosticar la ERGE incluyen endoscopia gastrointestinal superior (EGI), pHmetría de 24-horas del esófago, y la terapia de supresión de ácido con inhibidor de bomba de protones (IBP).¹²⁴ La EGI y la pHmetría esofágica de 24 horas tienen una serie de problemas inherentes cuando se utiliza para evaluar el reflujo como causa de tos crónica.

La EGI es una modalidad frecuentemente utilizada de diagnóstico en pacientes que sufren de síntomas clásicos de la ERGE, y se utiliza para evaluar la presencia de esofagitis y otras anomalías de la mucosa. La dificultad en el uso de esta prueba como herramienta de diagnóstico en la tos asociada a reflujo es que a menudo hay pobre correlación entre los hallazgos de esofagitis en la endoscopia, los síntomas del paciente, y los resultados de otras pruebas utilizadas para diagnosticar tos asociada a reflujo. Por ejemplo, Baldi y cols¹²² evaluaron 45 pacientes que sufren de tos crónica con endoscopia EGI. Un total de 55% de su

grupo de estudio se quejaron de síntomas de reflujo clásico (pirosis o regurgitación), sin embargo, sólo el 15% de la población del estudio tenía esofagitis comprobado por endoscópica.

El seguimiento pH esofágico de 24 horas, antes considerado el estándar de oro para el diagnóstico de RGE, con una sensibilidad del 90%, sin embargo, tiene limitaciones en los pacientes con tos crónica, y está demostrado que tienen una especificidad tan baja como 66% en esta población.^{115,117,126-129} En pacientes con tos crónica, en lugar de evaluar el tiempo total del esófago en contacto con el ácido, el mejor uso posible de esta prueba es la correlación de episodios de reflujo con los síntomas de tos. Baldi y colegas¹²² utilizaron esta técnica en su estudio de evaluación de los pacientes con tos crónica con reflujo asociado. Encontraron un 53% de los pacientes tenían patología reflujo, sin embargo, si se compara con otros exámenes menos invasivos, como la el tratamiento con IBP, la pHmetría esofágica se considera que tiene una baja ganancia diagnóstica.^{120,122} Esto se apoya en un estudio realizado Ours y cols¹¹⁸, que encontramos que el monitoreo del pH no fue un "factor predictivo fiable de reflujo ácido que induce tos crónica" porque sólo el 35% de los pacientes en su población de estudio con resultados anormales de pHmetría respondió a la terapia con IBP.

La eficacia de la terapia con IBP para tratar el reflujo ácido asociado a tos crónica está bien establecido, y se muestra a través de un estudio prospectivo, aleatorizado, placebocontrolado por Ours y Cols.¹²⁰ Este estudio utilizó un curso de una terapia de omeprazol por 2 semanas de dos veces al día para tratar el RGE que induce la tos crónica, y se encontró que este método es más confiable que otras evaluaciones (prueba de pH) para el diagnóstico de los pacientes con tos crónica asociada a RGE. Los autores sugirieron posteriormente que el costo-efectividad del uso empírico de tratamiento con IBP para la tos asociada a RGE fue superior a otras modalidades de diagnóstico, como el monitoreo del pH de 24 horas.^{120,126} El uso de tratamiento empírico de los IBP para diagnosticar y tratar la tos crónica asociada a RGE también ha sido estudiado por Poe y Kallay¹¹⁶ que fueron capaces de diagnosticar el 79% de los pacientes con tos secundaria a RGE con la resolución de los síntomas después de un estudio empírico de terapia con IBP.

La mayoría de los expertos recomiendan dosis inicial de dos veces al día de los IBP en pacientes con tos crónica. Baldi y cols¹²² sin embargo, evaluaron el uso de una y dos veces la dosis. En este estudio, los pacientes fueron tratados con un curso de 4 semanas de lansoprazol, 30 mg dos veces al día, y se monitorizaba su respuesta. Los pacientes que respondieron fueron entonces tratados con lansoprazol, 30 mg una vez al día, o lansoprazol, 30 mg dos veces un día, durante 12 semanas. No hubo diferencia significativa en los síntomas de mejora entre los dos regímenes de dosificación. Un total de 60% de los pacientes reportaron un alivio de la tos después de 12 semanas. En particular, este estudio encontró que el 82% de los pacientes que respondieron inicialmente con el ensayo de 4 semanas de dos veces al día la terapia con IBP observó alivio de los síntomas después de completarlas otras 12 semanas de tratamiento con lansoprazol, 30 mg dos veces al día. En contraste, sólo 23% de los pacientes que no respondieron después de las primeras 4 semanas de tratamiento obtuvieron completa resolución de los

síntomas. Este estudio sugiere que, para ser eficaz, los pacientes deben ser tratados durante un largo periodo de tiempo con la terapia de IBP. Los que son propensos a lograr una respuesta completa, sin embargo, se observa mejoría de los síntomas después de una corta duración.¹²²

La evaluación de la tos crónica asociada a RGE debe comenzar con la determinación de otras causas de tos crónica, como el síndrome de goteo postnasal y el asma. Una vez que las contribuciones de estos trastornos se han descartado, una prueba empírica de la supresión de ácido con dos veces al día la terapia con IBP durante 12 a 16 semanas identifica y trata a la mayoría de los pacientes con tos crónica asociada a reflujo.

Síndrome de laringitis por reflujo.

Se estima que aproximadamente el 10% de todas las visitas de pacientes a los otorrinolaringólogos están relacionados con la laringitis crónica, y RGE está implicado como una causa importante de inflamación de laringe.¹³⁰ La prevalencia de este diagnóstico se ha incrementado en los últimos años.¹³¹ La manifestación más común de síntomas de este trastorno, también llamado "reflujo laringofaríngeo" (RLF), incluyen ronquera, dolor de garganta, sensación de nudo en la garganta, tos, carraspeo repetitivo, flema excesiva, disfagia, odinofagia, acidez estomacal, y la disfonía.¹¹⁹ Aunque estos síntomas son comunes en pacientes con sospecha de laringitis por reflujo, no son específicos y pueden ser vistos también en pacientes con goteo retrorrenal y las exposiciones ambientales a los alérgenos u otros irritantes, como humo de tabaco.^{119,132}

Dos pruebas utilizadas en el diagnóstico de laringitis asociada a REG incluyen monitoreo de pH de 24 horas y laringoscopia. El rol del monitoreo del pH en establecer la relación entre el REG y RLF no es claro, y su aplicación en el diagnóstico de laringitis por reflujo no es útil.^{119,131} Inicialmente se consideró que pacientes con síntomas de laringitis, se pensó que estaba relacionado al reflujo, podría mostrar que tiene más eventos de reflujo hacia áreas hipofaríngeas y del esófago superior. Una revisión reciente de estudios que evalúan el reflujo laríngeo en pacientes normales, demostró, sin embargo, que donde sea 19% a 43% de los pacientes normales se puede esperar que tengan reflujo faríngeo.¹³³ Datos adicionales se ha demostrado que solo el 54% de los pacientes con sospecha de RLF tiene exposición normal al ácido a través del esófago.^{118,133} Además una revisión reciente por Joniau y cols.¹³³ sobre el monitoreo de pH en los pacientes con laringitis por reflujo no encontró diferencias estadísticamente significativas entre la prevalencia del reflujo faríngeo en pacientes sintomáticos contra los controles normales.

Algunos autores han argumentado que el uso del monitoreo del pH en pacientes con sospecha de laringitis por reflujo tal vez de valor limitado probablemente por síntomas causados por reflujo no ácido.^{135,136} La prueba de impedancia es un método utilizado para detectar reflujo no ácido. Esta prueba detecta eventos de reflujo basados en cambio en la resistencia al flujo eléctrico continuo entre dos electrodos localizados en el esófago.¹³⁷ El uso de esta prueba es para evaluar el reflujo no ácido como causa de los síntomas en pacientes con sospecha de laringitis por reflujo es incierto en este momento, sin embargo, y está en la necesidad de una investigación futura.

La laringoscopia es uno de los exámenes más comunes utilizados para diagnosticar la laringitis relacionada con la ERGE, sin embargo, su utilidad diagnóstica es incierta.¹³⁸ La relación inicial entre el RGE y laringitis se sugirió la década de 1960, cuando la laringoscopia demostraba ulceraciones de las cuerdas vocales en la laringe de los pacientes sintomáticos con ERGE.^{138, 139} Desde entonces los signos de irritación de la laringe, como el eritema de cricoides posterior, eritema y edema de las cuerdas vocales, aritenoides y eritema y edema, se han utilizado para diagnosticar y tratar posteriormente paciente con RGE asociado laringitis.¹¹⁸ El uso de los marcadores no específicos, sin embargo, ha aumentado la sensibilidad de la laringoscopia en la detección de anomalías en el costo de la especificidad con respecto a RGE como la causa de la inflamación de la laringe.¹³⁸

En 2007, Vavricka y cols¹⁴⁰ evaluó la prevalencia de cambios laringofaríngeos específicos asociados con la ERGE en pacientes con ERGE contra pacientes normales. En este estudio, se compararon las regiones laringofaríngeas de 132 pacientes, que tenían lesiones esofágicas asociadas a reflujo en la endoscopia, y 132 sujetos normales. Exámenes de la laringe fueron videograbadas y revisadas posteriormente un otorrinolaringólogo y tres gastroenterólogos, cegados a los resultados del esófago y de los demás valoraciones. Diez áreas específicas de la región laringofaríngeo fueron evaluadas. Estas estructuras incluyeron: la pared faríngea posterior, franja Interaritenoides, comisura posterior, pared del cricoides posterior, complejo aritenoides, cuerdas vocales verdaderas, cuerdas vocales falsas, comisura anterior, epiglotis, pliegue ariepiglótico.

Los investigadores encontraron que la prevalencia de lesiones laringofaríngeas se cree que están relacionadas con la ERGE y fue el mismo en ambos grupos de pacientes. Las lesiones de la pared posterior de la faringe de la faringe, que incluyeron eritema, edema y empedrado, mostraron una diferencia mayor estadísticamente significativa en los pacientes de ERGE en comparación con el grupo control.¹⁴⁰ Este y otros estudios, sugieren que la falta de signos específicos de laringe en la laringoscopia hace que se sobrediagnostique laringitis por reflujo como una verdadera posibilidad.^{138,140}

Debido a que el RGE se cree que juega un papel causal en los síntomas de muchos pacientes con laringitis crónica, se han utilizado como terapia los IBP. Un estudio prospectivo, no controlado, cegado por Kamel y cols¹⁴¹ en 1994 encontró

que el 96% de los pacientes que se sospechaba laringitis por reflujo tenían mejoría sintomática con tratamiento IBP. Los datos más recientes de apoyo a estos hallazgos son carentes. Un estudio grande, multicéntrico reciente de 16 semanas de estudio de 145 pacientes con sospecha de RLF no mostró un beneficio en aquellos tratados con esomeprazol, 40 mg dos veces al día, en comparación con los pacientes placebo.¹⁴² Los pacientes fueron elegibles si tenían antecedentes de uno o más síntomas laríngeos crónicos (carraspeo, sensación de cuerpo extraño, dolor de garganta o ronquera) y las señales que indican laringitis por reflujo en la laringoscopia. Hasta la fecha, ha habido siete estudios aleatorizados y controlados con placebo que examina la eficacia del tratamiento con IBP para RLF (Tabla 1). Un reciente meta-análisis, examinó estos siete ensayos controlados aleatorios y no encontró ningún síntoma significativo con la reducción de la terapia con IBP en comparación con el placebo (fig. 2)¹⁴³

Characteristics of placebo-controlled studies in LPR							
Study/Author (Country, Year)	PPI Used	Duration	Inclusion Criteria	Exclusion Criteria	GI Endoscopy	pH Monitoring	Outcome Measured
Vaezi (USA 2005)	Esomeprazole, 40 mg BID	16 wk	L5x for 3 mo LPR on laryngoscopy	Heartburn >3/wk, PPI in 2 wk	Optional	Optional	50% reduction in symptoms
Steward (USA 2004)	Rabeprazole, 20 mg BID	8 wk	L5x for >4 wk LPR on laryngoscopy	Gastrointestinal surgery PPI in 1 mo	Optional	Optional	50% reduction in global symptom score
El-Serag (USA 2001)	Lansaprazole, 30 mg BID	12 wk	L5x for >3 wk LPR on laryngoscopy	Infection, cancer, previous gastrointestinal surgery	Yes	Yes	Complete symptom resolution
Eherer (Austria, 2003)	Pantoprazole, 40 mg BID	12 wk	Hoarseness for 2 mo (+) pH test		Optional	Yes	50% reduction in global symptom score
Wo (USA 2005)	Pantoprazole, 40 mg QD	12 wk	L5x for 3 d/wk (+) pH test		Optional	Yes	50% reduction in global symptom score
Havas (Australia 1999)	Lansaprazole, 30 mg BID	12 wk	Postpharyngolaryngitis	Central nervous system disorder, chronic obstructive pulmonary disease, pre-existing acid suppression, severe esophagitis	Yes	Yes	50% reduction in global symptom score
Noordzij (USA) 2001	Omeprazole, 40 mg BID	8 wk	L5x for 3 mo LPR four episodes	Infection, cancer, allergies	Optional	Yes	50% reduction in global symptom score

Abbreviations: LPR, laryngopharyngeal reflux; L5x, laryngeal symptoms; PPI, proton pump inhibitor.

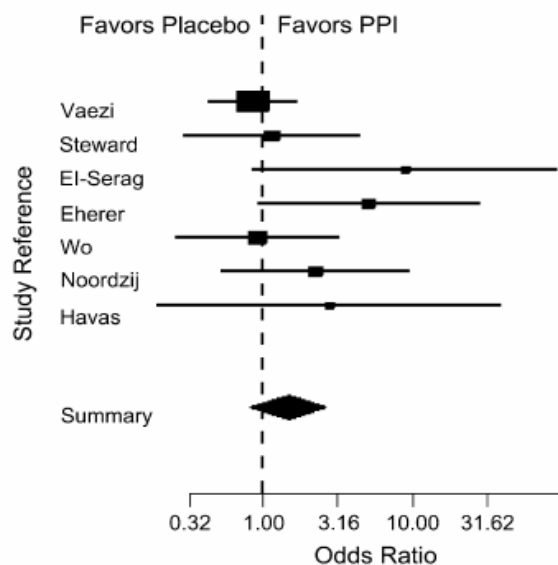


Fig.5. Gráfica de meta-análisis que representa la razón de momios y los intervalos de confianza 95% para estudios de evaluación de la eficacia de los inhibidores de la bomba de protones (IBP) en la laringitis por reflujo. (Adaptado de Patel SM, Stason BM, Legedza A, et al. El efecto placebo en los ensayos de síndrome de intestino irritable: un meta-análisis. Neurogastroenterol Motil 2005; 17:332-40; con autorización).

Los resultados decepcionantes de los estudios controlados con placebo en RLF se explican en parte por las actuales limitaciones en la evaluación del diagnóstico de laringitis crónica. Los otorrinolaringólogos por lo general sospechan laringitis relacionada con la ERGE basado en síntomas tales como carraspeo, tos y sensación de cuerpo extraño, y signos tales como edema laríngeo y eritema. Estos síntomas y signos son inespecíficos para la ERGE y pueden ser causados por una infección o goteo post-nasal, mientras que el edema laríngeo y eritema son prevalentes en la población general población sin síntomas específicos. Debido a que no existe un estándar de oro en el diagnóstico de laringitis relacionada con la ERGE, los pacientes con estos síntomas o signos es probable que sean mal diagnosticados aun teniendo RLF. En estudios controlados con placebo de este grupo muchos pacientes podrían no tener realmente ERGE, lo que reduce la potencia del estudio para detectar diferencias.

Como tal, este grupo de pacientes que no responden podrían tener un posible componente funcional para sus síntomas. La tasa de respuesta al placebo es de aproximadamente 40% en estudios de RLF es similar a la observada en el síndrome de intestino irritable y otras alteraciones funcionales gastrointestinales.¹⁴⁴

Dados los resultados negativos de los ensayos controlados, los estudios no controlados son las bases actuales para las recomendaciones de tratamiento en pacientes con RLF. Este grupo de pacientes deben ser tratados inicialmente con tratamiento empírico con IBP durante una duración inicial de 1 a 2 meses. Si los síntomas mejoran puede ser que la terapia sea necesario prolongar hasta seis meses para permitir la cicatrización del tejido laríngeo, tras lo cual la dosis se debe disminuir a la mínima dosis de la supresión ácida necesaria para controlar los síntomas. En pacientes que no responden, las pruebas con impedancia o monitoreo del pH en la terapia puede ser la mejor alternativa para excluir el reflujo como causa de síntomas persistentes seguido por la búsqueda de otros posibles etiologías.

Síndrome de asma por reflujo

Es bien sabido que una proporción significativa de pacientes que padecen asma presentan síntomas de RGE, como la acidez y regurgitation.¹⁴⁵ En una revisión de RGE y asma, Havemann y cols¹⁴⁵ encontraron que la prevalencia media de la ERGE en el asma era de 59,2%. Esto es complicado por el hecho de que muchos pacientes no pueden tener síntomas típicos de reflujo. En un estudio que evalúa la prevalencia de RGE en pacientes con asma, Kiljander y cols¹⁴⁶ encontraron que el 35% de estos pacientes no tienen síntomas típicos de reflujo, pero se encontró que tenían reflujo en el monitoreo del pH esofágico de 24 horas. El diagnóstico de RGE en el asma involucra síntomas de los pacientes y el control del pH. Mediciones subjetivas y objetivas de los síntomas del asma en pacientes tratados por reflujo no han mostrado una mejora significativa después del tratamiento.

Existe una asociación establecida entre el asma y RGE, y el monitoreo del pH esofágico de 24 horas, se ha utilizado para evaluar el reflujo en esta población de pacientes.¹⁴⁷ Numerosos estudios han evaluado esta relación. En 1994, en un estudio que evalúa el uso de omeprazol en la mejora de la función respiratoria en pacientes asmáticos con ERGE, Meir y cols.¹⁴⁸ encontraron que el 50% de sus pacientes con asma tenían parámetros anormales de pH esofágico. En 1999, Kiljander y cols¹⁴⁶ en un estudio para investigar la prevalencia de RGE entre los pacientes con asma, encontraron que el 53% de los pacientes tenían RGE patológico diagnosticados por mediciones del pH esofágico. Además, el 35% de estos pacientes no tiene los síntomas típicos de reflujo y acidez estomacal y regurgitación.¹⁴⁶ En 2005, Leggett y cols¹⁴⁹ evaluaron el RGE en pacientes con asma difícil de controlar con un equipo de doble sonda para monitorizar pH durante 24 horas de manera ambulatoria configurado con tanto distal (5 cm por encima del esfínter esofágico inferior) y proximal (15 cm por encima de la sonda inferior). La prevalencia de reflujo en la sonda distal fue de 55%, y la prevalencia de reflujo en la sonda proximal fue de 35%.¹⁴⁹ En 2007, Havemann y cols¹⁴⁵ revisaron la asociación entre RGE y el asma y estimó que la prevalencia de la alteración en la exposición ácida diagnosticada por monitoreo del pH en 51%.

La mejoría del asma en pacientes tratados por RGE es controvertido. Los primeros ensayos en pacientes con RGE y asma con tratamiento médico reportaron una mejoría en los síntomas y en la función pulmonar.¹⁵⁰ En 1994, Meier y cols¹⁴⁸ realizaron un estudio doble ciego, cruzado, controlado con placebo que evaluaron la función pulmonar de los pacientes asmáticos tratados con omeprazol, 20 mg dos veces al día durante 6 semanas. Este estudio encontró que el 27% (4 de 15) de los pacientes con reflujo tenían un aumento en el volumen espiratorio forzado en 1 segundo de mayor o igual al 20%. Estudios posteriores, sin embargo, no han corroborado estos hallazgos.

En 1999, Kiljander y cols¹⁴⁶ evaluaron pacientes con asma por RGE documentada por los estudios del pH durante 24 horas en un estudio doble ciego, cruzado y controlado con placebo de omeprazol, 40 mg cada día, o placebo durante 8 semanas y no encontró diferencias entre los grupos de tratamiento. Sontag y cols¹⁵⁰ evaluaron 62 pacientes con ambas RGE y asma en el 2003. Los pacientes fueron divididos en tres grupos de tratamiento: (1) control; (2) tratamiento médico del reflujo con ranitidina, 150 mg tres veces al día, o (3) Tratamiento quirúrgico con funduplicatura de Nissen. Se realizó un seguimiento durante 2 años. Encontraron que el 75% de los pacientes quirúrgicos tuvieron una mejoría de las exacerbaciones nocturnas, en comparación con 9,1% y 4,2% de los pacientes del tratamiento médico y el grupo control, respectivamente. Además, hubo una mejoría estadísticamente significativa en la puntuación de los síntomas del asma, pero no existe una mejora significativa en la función pulmonar o diferencia en la necesidad de fármacos entre los grupos. Un ensayo aleatorizado, controlado con placebo, Littner y cols¹⁵¹ siguieron a 207 pacientes con reflujo sintomático que fueron tratados con un placebo o un IBP dos veces al día durante 24 semanas. El resultado primario del estudio era síntomas diarios del asma por paciente, y los resultados secundarios incluyeron el uso de rescate inhalador de albuterol, función

pulmonar, calidad de vida con asma, síntomas de asma evaluados por el investigador, y exacerbaciones del asma. Encontraron que el tratamiento médico del reflujo no mejoró síntomas diarios de asma, el uso de albuterol, o de la función pulmonar en pacientes asmáticos con síntomas de reflujo ácido. Una revisión de del tratamiento del RGE para los pacientes con asma encontraron una mejoría mínima de los síntomas del asma con el tratamiento del reflujo y no hay mejoría objetiva en los índices de función pulmonar.^{145, 152} Un estudio reciente controlado en asma, sugirió un beneficio terapéutico con IBP en el subgrupo de asmáticos tanto en los síntomas respiratorios nocturnos como en la ERGE, pero ningún beneficio en aquellas personas sin síntomas de ERGE nocturna.¹⁵³ Las recomendaciones actuales en los pacientes con asma sugiere utilizar IBP dos veces al día durante 2 a 3 meses. En aquellos que no responden a la terapia con pirosis o mejoría de los síntomas del asma, los IBP se deben disminuir. En los que no responden al tratamiento, se debe realizar las pruebas para el reflujo ácido o no ácido continuo está indicado antes de concluir aquel ERGE que no tiene un papel.

Síndrome de dolor torácico por reflujo.

El dolor torácico no cardíaco se define como dolor recurrente en el pecho de tipo angina retroesternal en pacientes con evaluación cardíaca negativa.^{154, 155} El esófago se ha reconocido por mucho tiempo que juega un papel importante en la patogénesis del dolor torácico no cardíaco, y el RGE es reconocido como la causa más común de dolor torácico no cardíaco.^{154, 156} Los diagnósticos de dolor torácico tórax relacionados con el esófago suele ser difícil. Clínicamente, el dolor cardíaco torácico y dolor torácico de origen esofágico suelen compartir una presentación similar. El dolor de ambos puede ser similar en la descripción (a menudo descrito como ardor, dolor opresivo, subesternal o bien se produzca con el ejercicio) y puede ser mejorado con tratamientos similares (por ejemplo, la nitroglicerina).^{154, 156} El dolor que es postprandial, se prolonga durante horas, es retroesternal sin irradiación, se alivia con antiácidos, y el dolor que altere el sueño hace el diagnóstico de dolor torácico probablemente relacionado a RGE.¹⁵⁷

Los síntomas clásicos de reflujo, como pirosis y regurgitación, en ausencia de sospecha de enfermedad cardíaca, hace el diagnóstico más probable. Estos síntomas se han encontrado que están presentes hasta un 83% de los pacientes con dolor torácico relacionado con una alteración esofágica.¹⁵⁸ En un estudio realizado por Locke y cols,¹⁵⁷ se informó que el dolor torácico no cardíaco en el 37% de los pacientes con síntomas de acidez frecuente, en comparación con el 7,9% de los pacientes no reportan síntomas de RGE.¹⁵⁴

Debido a que la causa más frecuente de dolor torácico no cardíaco es la ERGE, varias pruebas de diagnóstico para el RGE pueden ser utilizadas en la evaluación de los pacientes sospechosos de tener dolor torácico asociado a RGE.¹⁵⁹ Como una prueba objetiva para la ERGE, la pHmetría de 24 ambulatoria tiene una sensibilidad de aproximadamente el 85% a 90%, pero en general no es suficiente

para ser considerado como un estándar de oro para el diagnóstico de dolor torácico no cardíaco relacionado con la ERGE.¹⁶⁰

Ahmed¹⁴⁷ encontró que la prevalencia global de reflujo por la vigilancia del pH en los pacientes con dolor torácico cardíaco fue de 41%. Lacima y cols¹⁶¹ en un estudio de dolor torácico no cardíaco relacionado con la ERGE, se encontraron parámetros anormales de pH en el 43% de sus pacientes, pero sólo el 17% de los eventos dolor torácico se asociaron con episodios de reflujo. Además, Breumelhof y cols¹⁶² estudiaron 44 pacientes con dolor torácico no cardíaco y se encontraron sólo a dos pacientes con dolor torácico relacionado con el reflujo, mientras que 81,8% de los pacientes no tenían relación con dolor torácico y eventos de reflujo^{147,161} Aunque el monitoreo del pH puede detectar RGE, puede no ser capaz de establecer un claro vínculo entre los episodios de dolor torácico y los eventos de reflujo.¹⁴⁷

Los primeros estudios de endoscopia EGI en pacientes con dolor torácico no cardíaco encontró que sólo el 10% a 25% de estos pacientes tenían signos endoscópicos de esofagitis.¹⁶³⁻¹⁶⁵ Por ejemplo, en un estudio realizado en 1991 que evalúan el uso de la endoscopia en la evaluación de pacientes con dolor torácico no cardíaco, Hsia y cols¹⁶⁴ encontraron que la sensibilidad de la endoscopia es baja. Un estudio realizado en 2004 por Battaglia¹⁶⁶ encontró que sólo el 9,9% de los pacientes con dolor torácico no cardíaco tenían evidencia de erosiones mucosas en la endoscopia. Dickman y cols¹⁶⁷ encontró que el 44,1% de los pacientes con dolor torácico no cardíaco tenía una endoscopia normal en comparación con el 39% de los pacientes de ERGE. Los IBP se han estudiado tanto como el tratamiento y como una herramienta de primera línea en el diagnóstico y evaluación del dolor torácico no cardíaco. Achem y cols¹⁶⁸ estudiaron 36 pacientes que recibieron omeprazol 20 mg dos veces al día, en un estudio doble ciego, controlado con placebo en 1997 y encontró que el 81% de los pacientes tratados con omeprazol informaron síntomas de mejoría en comparación con el 6% de los pacientes tratados con placebo. Pandek y cols¹⁶⁹ en un estudio doble ciego cruzado controlado con placebo, de dosis altas de omeprazol encontró que el 95% de los pacientes con RGE demostraron que respondieron al tratamiento (resultados positivos en el seguimiento de 24 horas del pH o esofagitis en la endoscopia). Fass y cols^{155,170} encontraron la sensibilidad y la especificidad de la terapia empírica de omeprazol en el dolor torácico no cardíaco que los pacientes 78% y 86%, respectivamente. Además, encontraron que el omeprazol de manera empírica era más rentable que las pruebas tradicionales de diagnóstico^{155,170} De acuerdo con estos resultados, Ofman y cols¹⁷¹ encontraron que el omeprazol de manera empírica (en comparación con los procedimientos tradicionales de diagnóstico) resultó en un ahorro de \$ 454 dólares por paciente. En meta-análisis, la sensibilidad global de una prueba de IBP para el diagnóstico de RGE en el dolor torácico no cardíaco se estima en 80% con una especificidad del 74%¹⁶⁰. En general, en pacientes sin síntomas de alerta (por ejemplo, disfagia), un curso empírico de un IBP, utilizado hasta que los síntomas remitan, y después se reduce a la dosis más baja para controlar síntomas, es un abordaje razonable^{152,172},

Manejo Médico de la enfermedad por reflujo gastroesofágico.

En la ERGE, un concepto se basa en la observación que los pacientes se presentan con o sin lesión de la mucosa esofágica. En la esofagitis erosiva (EE) la lesión de la mucosa esofágica es evidente, mientras que la enfermedad no erosiva por reflujo (ENER) se define como "la presencia de síntomas molestos asociados a reflujo, pirosis y la ausencia de interrupciones de la mucosa en la endoscopia".¹⁷³ La pirosis funcional no está asociada con el reflujo ácido y se define como la quemadura retroesternal en ausencia de ERGE que cumpla con otros criterios esenciales para los trastornos funcionales del esófago,¹⁷⁴ con monitoreo normal del pH durante 24 horas (normal / rango fisiológico de la exposición ácida).¹⁷⁵

La ERGE se presenta con un amplio espectro de síntomas, incluyendo síndromes esofágicos y extraesofágicos, que pueden ser leves o graves y que afectan negativamente la calidad de vida¹⁷⁶ a pesar de la ausencia de lesión de la mucosa en la endoscopia inicial en la mayoría de los pacientes.¹⁷⁷

Fisiopatología de los síntomas y daños a la mucosa en enfermedad por reflujo gastroesofágico.

La fisiopatología de los síntomas y el daño de la mucosa en la EE y el esófago de Barrett (EB) es actualmente explicado por el aumento de la exposición del esófago distal mucosa gástrica a los contenidos (por ejemplo, el ácido, la pepsina, ácidos biliares y enzimas pancreáticas). El grado de exposición al ácido se correlaciona con la gravedad de la esofagitis y la presencia de la metaplasia de Barrett. La pirosis es un síntoma complejo tradicionalmente aceptado que es mediado ácido y un indicador fiable de la ERGE,¹⁷⁸ sin embargo, estos conceptos se han puesto en duda ya que los pacientes con pirosis con endoscopia negativa tienen una menor tasa de respuesta a la supresión ácida con inhibidores de la bomba de protones (IBP) que los pacientes con pirosis y los cambios endoscópicos de la EE. Tres diferentes mecanismos han sido propuestos para explicar la aparición de pirosis en el entorno endoscopia negativa:

- (1) Hipersensibilidad visceral esofágica
- (2) Contracciones sostenidas de esófago
- (3) Resistencia anormal de tejido.¹⁷⁸

La resistencia anormal de tejido resulta en la activación de los nociceptores del esófago por la difusión del ácido luminal hacia (y la acidificación de) los espacios intercelulares. La alteración de la resistencia a la mucosa esofágica, incluso a pequeñas cantidades de reflujo ácido, tiene un papel clave en la fisiopatología de ENER.¹⁷⁹

Teóricamente, el ácido puede llegar a las terminaciones nerviosas sensoriales de la mucosa por medio de espacios dilatadas intercelulares y el resultado de los síntomas, lo cual es consistente con la conclusión que el 70% de los pacientes con pirosis no tienen daño endoscópico macroscópico de la mucosa del esófago.¹⁸⁰

El papel exacto de ácido en la ENERun debe ser aclarado.¹⁸¹ Se ha discutido en los últimos años más de “Avance ácido nocturno” (AAN). AAN ha sido definido como un pH intragástrico menor a 4 para más de 1 hora durante el período de la noche a pesar de tomar un IBP una o dos veces al día.¹⁸²⁻¹⁸⁴

Esta situación también se observa en los pacientes que tomaron un IBP, debido al hecho de que todos en la actualidad utilizan IBP utilizados tienen una vida media corta en plasma (1 a 1,5 horas), por lo tanto, se da una segunda dosis antes de la cena si no tiene ningún efecto de 5 a 7 horas después, y la secreción de ácido después de la medianoche no se controla. Por otra parte, como era de esperar, se presenta aproximadamente en AAN 70% de los voluntarios sanos y pacientes con ERGE.¹⁸² AAN es un fenómeno intragástrico y no está necesariamente asociado con la exposición nocturna o el ácido intraesofágico síntomas nocturnos de ERGE,¹⁸⁵ aunque un pH intragástrico bajo es relevante en pacientes que tienen el potencial de reflujo.

Síntomas nocturnos y trastornos del sueño

Los Síntomas nocturnos son frecuentes en pacientes con reflujo, y el reflujo ácido nocturno se asocia con lesión más grave de la mucosa, incluidas las^{186,187} esofagitis y distal adenocarcinoma de esófago. La exposición nocturna de ácido es un determinante importante de lesión de la mucosa esofágica. El tiempo de contacto de un reflujo gástrico ácido en el esófago es mayor durante el sueño que durante el día.¹⁸⁸ Los síntomas de reflujo nocturno también se han reportado que tienen un mayor impacto en la calidad de vida que los síntomas de reflujo durante el día debido a un tiempo más prolongado a la exposición del esófago por reflujo ácido por episodio. El reflujo nocturno también tiene un mayor impacto negativo sobre el sueño y la productividad en el trabajo.¹⁸⁹

Hasta el 40% de los pacientes de ERGE no está completamente satisfecho con su terapia antirreflujo, y aproximadamente el 20% de los pacientes requieren un IBP dos veces al día en un intento de controlar la secreción de ácido en la última parte del día o de noche para controlar los síntomas o para curar esofagitis graves.¹⁹⁰ Chey y cols¹⁹¹ encontró que, en comparación con los pacientes sin síntomas durante la noche, una mayor proporción de personas con síntomas nocturnos tomaban IBP dos veces al día (24,3% versus 12,7%, $p=0,008$) y tenían más probabilidades de completar su tratamiento con IBP con otros medicamentos para la ERGE (45,5% versus 27,9%, $P=0,003$). El riesgo de dificultades del sueño aumenta con la severidad de los síntomas (Razón de momios [RM] de 3,88 para la gravedad moderada y 13,95 para los casos graves o muy graves cuando en comparación con aquellos con severidad leve). La mayoría de pacientes con

reflujo gastroesofágico reciben terapia con IBP reportan síntomas nocturnos, con aproximadamente la mitad que de ellos con dificultad para dormir. El riesgo de incurrir en alteración del sueño y la pérdida de trabajo aumenta con la severidad de los síntomas de la ERGE nocturnos.¹⁹¹

Una encuesta de Gallup de 1000 pacientes en EE.UU. que sufren de pirosis frecuente encontró que de los 79% de los encuestados que experimentaron pirosis durante la noche, el 75% informó alteración en el sueño, para aquellos que sufren trastornos del sueño, los medicamentos de venta libre fueron ampliamente inefectivos.¹⁹² Aunque el papel exacto del ácido durante la noche no es clara, la relación, se hace hincapié en la importancia del control nocturno de ácido y liberación retrasada de IBP que no controlan adecuadamente la secreción de ácido en la segunda parte del día y sobre todo después de la medianoche, incluso cuando se administra dos veces al día.¹⁹³

Un estudio abierto, multicéntrico, multinacional encontró que la proporción de pacientes de ERGE (n=633) reportó que la alteración del sueño antes de la terapia con IBP fue del 84,9%. Este porcentaje cayó al 69,6% y el 56,9% después de 14 y 28 días de tratamiento, respectivamente, según la evaluación de la ReQuest™ (autoevaluación).^{194,195} Parece que los trastornos del sueño tienen por lo menos en parte relación con el ácido porque hubo una respuesta en aproximadamente el 50% de los pacientes en este estudio, sin embargo, una relación de causa y efecto no ha sido aún estudiada.

La atención reciente también ha puesto de relieve la relación entre el síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) y ERGE. Ing y cols¹⁹⁶ encontraron que los pacientes con SAOS tienen reflujo nocturno más frecuente que los pacientes sin SAOS. En promedio, pacientes con SAOS con experimentan más de 100 episodios de reflujo durante un período de sueño de 8 horas en comparación con 23 episodios de reflujo en los controles sin SAOS. El aclaramiento esofágico de ácido se prolongó en el SAOS, con una proporción significativamente mayor de tiempo con un pH menor de 4,0 que en los controles sin SAOS. Por otra parte, los pacientes pueden ser despertados por los síntomas, lo que lleva a un deterioro de la calidad del sueño y del desempeño durante el día.¹⁹⁷ Se ha sugerido que el SAOS puede predisponer al reflujo nocturno, ya que episodios de apnea se asocian con aumento de despertares, cambios en la presión transdiafragmática, y presión intratorácica baja.¹⁹⁸

Enfermedad por Reflujo supraesofágica

Los síntomas como la ronquera, sensación de cuerpo extraño, tos crónica, y dolor torácico no cardíaco son a veces llamados síndromes de reflujo supraesofágicos basado en el supuesto de que están relacionados con el reflujo ácido. Los resultados combinados de ocho estudios mostró que, en general, la terapia con IBP resulta en una disminución no significativa de los síntomas en comparación con placebo [riesgo relativo (RR), 1,28, IC 95%, 0.94-1.74], y no se identificaron predictores clínicos de respuesta para IBP en un análisis meta-regresión.¹⁹⁹

Otro meta-análisis que incluyó cinco estudios con altas dosis de IBP encontró un RR combinado de 1,18 (IC del 95%, 0,81-1,74) y concluyó que los IBP a dosis altas no fueron más eficaces que el placebo para la mejoría de los síntomas o la resolución de los síntomas laringofaríngeos.²⁰⁰ No hay pruebas suficientes para concluir que el tratamiento de ERGE con IBP es universalmente beneficioso para la tos crónica asociada con la ERGE en adultos.²⁰¹ Dos estudios demostraron un efecto significativo de IBP^{202,203} mientras que no hubo efecto global de IBP en los meta-análisis de Qadeer. Cincuenta por ciento de los pacientes en el grupo de lansoprazol alcanzaron una respuesta sintomática completa en comparación con sólo el 10% en el grupo placebo.²⁰² Por otra parte, se observó una mejoría clínica significativamente mayor en el grupo de omeprazol que en el grupo placebo (78,6% versus 18,8%)²⁰³ A pesar de que el tratamiento con IBP falló en demostrar una mejoría significativamente mayor en los síntomas de reflujo, en el estado de salud, o la apariencia de la laringe, los síntomas de reflujo en total con IBP mostraron una mejoría significativa, en comparación con el control.²⁰⁴ Las conclusiones sobre el uso actual del IBP en las enfermedades supraesofágicas deben establecerse con cautela debido a la duración del tratamiento y dosificación pueden ser factores críticos en la determinación de los resultados, y los estudios sugieren que algunos pacientes se pueden beneficiar. La enseñanza de estas indicaciones con la nueva generación de fármacos antisecretores se espera con interés.

DIAGNÓSTICO: CLASIFICACIÓN ENDOSCÓPICA, CAMBIOS HISTOLÓGICOS, Y CRITERIOS DE PH

¿El cuadro clínico es suficiente para establecer el diagnóstico de ERGE?

No es suficiente, pero tiene una elevada probabilidad diagnóstica por lo que debe ser el método inicial en la mayoría de los casos. Esto fue confirmado en México por el grupo de Valdovinos,²⁰⁵ cuando evaluaron la utilidad del Cuestionario de Síntomas de Carlsson-Dent y lo compararon con endoscopia y pHmetría de 24 h; ellos observaron que este instrumento comparado con la pHmetría ofrece una sensibilidad (S) de 89%, especificidad (E) 23%, valor predictivo positivo (VPP) 55% y valor predictivo negativo (VPN) 62%; y comparado con endoscopia las cifras fueron S 94%, E 19%, VPP 90% y VPN 35. Existen varios cuestionarios de síntomas que han demostrado en múltiples estudios rangos amplios de variación en las cifras de S, E, VPP, VPN y verosimilitud, lo cual puede atribuirse a que se trata de diseños, instrumentos y poblaciones diferentes; sin embargo, la mayoría de ellos son consistentes en mostrar una elevada S. La conclusión de la mesa acerca de la utilidad diagnóstica de la intensidad y la frecuencia de los síntomas inducidos por el ERGE es que estos son buenos predictores de la presencia o intensidad de la esofagitis (Nivel de Evidencia 3, Grado de recomendación C).

¿Qué tan útil es la prueba terapéutica con IBP?

Es útil, particularmente en pacientes con síntomas típicos sin signos de alarma (pérdida de peso, disfagia, hemorragia o anemia). Se recomienda el uso de un inhibidor de bomba de protones a doble dosis durante dos semanas. La prueba debe considerarse positiva cuando al final se observa una mejoría sintomática de 50% o más.²⁰⁷ La sensibilidad de esta prueba puede variar de 69 a 92% y su especificidad de 67 a 95%, VPP 58 a 90% y VPN de 43 a 93%;²⁰⁸ esta amplitud de rango puede atribuirse a la heterogeneidad de los grupos estudiados, a los fármacos empleados y a su tiempo de uso, los cuales difieren entre un estudio y otro. La conclusión acerca de los ensayos terapéuticos con inhibidores de la bomba de protones es que éstos son muy sensibles para auxiliar en el diagnóstico de ERGE cuando se usan a dosis altas (por ejemplo: omeprazol 20 o 40 mg dos veces por día). (Nivel de Evidencia 2, Grado de Recomendación C)

¿En qué momento se requiere de un estudio endoscópico?

La endoscopia no se recomienda de manera inicial en todos los pacientes con síntomas típicos de ERGE porque hasta en 50-70% de los casos no muestra erosiones, lo cual no excluye la enfermedad.²⁰⁶ Debe ser usada en aquellos pacientes con signos de alarma (disfagia, odinofagia, pérdida de peso, datos de hemorragia de tubo digestivo o anemia). También en los enfermos con síntomas prolongados (más de dos años), los que fallan al tratamiento, presentan síntomas recurrentes o cambiantes, en aquellos con síntomas extraesofágicos, en quienes se planea un tratamiento quirúrgico o en quienes se requiera la confirmación o vigilancia del Esófago de Barrett. La endoscopia nos permite identificar esofagitis en aproximadamente 50-70% de los casos de ERGE, pero la ausencia de lesiones no excluye la enfermedad y en tal caso deberá considerarse la posibilidad de la variedad no erosiva. El estudio endoscópico se debe realizar de inmediato en los pacientes con presencia de signos de alarma y en los pacientes sin datos de alarma, pero con historia de ERGE prolongada (más de dos años), la realización de una endoscopia sería la mejor estrategia clínica. (Nivel de Evidencia 2, Grado de recomendación C).

¿Cuándo realizar una monitorización de pH intraesofágico y con qué método?

En pacientes con síntomas típicos y endoscopia negativa, sujetos con síntomas refractarios al tratamiento médico, con manifestaciones extraesofágicas; recurrencia de síntomas posteriores al tratamiento quirúrgico.^{209,210} No se concluyó respecto a la indicación preoperatoria en pacientes con ERGE. Los métodos disponibles son pHmetría de 24 horas con catéter nasal (S-74%, E-90%), sistema BRAVO de 48 horas (S-100% y E-85%).²¹¹ La impedancia eléctrica permite distinguir entre reflujo líquido y gaseoso, sin embargo, su utilidad real aún está por definirse. Auxiliarse en un estudio de pHmetría de 24 horas para el diagnóstico de ERGE, debe ser precedido por una endoscopia que resulte negativa y de un ensayo terapéutico con inhibidores de la bomba de protones, con síntomas refractarios. (Nivel de Evidencia 3, Grado de Recomendación C).

¿Deberíamos olvidarnos de los métodos radiológicos y gammagráficos convencionales?

Sí, porque han sido superados ampliamente por otros métodos. Tanto la demostración fluoroscópica de episodios de ERGE cuando se realiza una seriadagastroduodenal o bien en un estudio de tipo gammagráfico no tiene valor para el diagnóstico de RGE. (Nivel de Evidencia 2, Grado de recomendación C).

La clasificación endoscópica se utiliza para evaluar el pronóstico en los pacientes de ERGE. De acuerdo con las definiciones actuales no hay lesión de la mucosa o daños en la endoscopia convencional en pacientes con ENER^{173, 212}, sin embargo, cómo la lesión es definida y si existen o no lesiones mucosas es discutible, y merece una aclaración.

Ya en la década de 1970, el término de "lesión de cambios mínimos" fue propuesta por primera vez por Ismail-Beigi,^{213, 214} y el término fue incorporado recientemente en una clasificación endoscópica de ENER en Japón.^{215, 216} Algunos estudios han utilizado una versión modificada de la clasificación de Los Ángeles (LA) en la que dos grados, grado M (cambios mínimos: eritema, turbidez blanquecina, o invisibilidad de los vasos) y el grado N (normal), se añaden a los grados de LA A, B, C y D;^{215, 216} por lo tanto, la ENER no podría verdaderamente cumplir con el descriptor de "manifestaciones endoscópicas normales". Mediante la combinación de endoscopia de magnificación y los marcadores histológicos, ENER se pueden predecir con una sensibilidad del 62% y una especificidad del 74%.²¹⁷ La ausencia de lesiones macroscópicas se ha desplazado la atención sobre los cambios ultraestructurales en el epitelio. En un estudio realizado por Zentilin y cols,²¹⁸ los cambios histológicos fueron encontrados en 100 de 119 pacientes de ERGE (84%) y en 3 de 20 controles (15%), los cambios que fueron significativos ($P < 0,00001$). La histología fue anormal en el 96% de los pacientes con EE y en 76% de los pacientes con ENER, y una correlación significativa ($r=0,426$, $P < 0,001$) se encontró entre el porcentaje de tiempo con un pH inferior a 4 y la puntuación histológica del "puntuación de reflujo", lo que indica que las alteraciones histológicas fueron principalmente debido al reflujo ácido. Los espacios dilatados intercelulares son una característica de la ENER, independientemente de su exposición al ácido, y puede ser considerado un marcador de objetivo estructural de la ERGE que podría ser responsable de mejorar la percepción del reflujo ácido proximal. Este resultado parece ser el momento reproducibles y representar un marcador sensible de ENER.^{219, 220}

Los efectos de la terapia con IBP sobre las consecuencias histológicas de la ERGE están mal documentados. Vieth y cols²²¹ encontraron que después de tratamiento con IBP el espesor de la capa basal y la longitud de las papilas se redujeron significativamente en los pacientes con ENER y EE, especialmente en aquellos con grados LA C y D de esofagitis, sugiriendo que cambios proliferativos del epitelio escamoso en la ERGE puede ser revertida por la secreción de ácido, incluso en la esofagitis grave. Calabrese y cols²²² encontraron que 3 y 6 meses de tratamiento con omeprazol da lugar a una recuperación completa de los espacios

intercelulares dilatados en el 92,1% y 97,4% de los casos, respectivamente; y la curación ultraestructural de la mucosa esofágica fue acompañada por una resolución completa de los síntomas esofágicos en todos los casos.

El sistema de puntuación de Johnson y DeMeester ha sido el estándar para medir el reflujo ácido, aunque tiene algunas deficiencias metodológicas.²²³ El monitoreo del pH del esófago distal de veinticuatro horas cuantifica el reflujo gastroesofágico en un ambiente casi fisiológico mediante la medición de la frecuencia y duración de la exposición ácida a la mucosa esofágica. Recientemente, técnicas combinadas de monitoreo de pH/con impedancia intraluminal multicanal se han desarrollado para mejorar la evaluación de los síntomas que se sospecha sean el resultado ERGE en pacientes refractarios a tratamiento antisecretores. Estas técnicas nos permiten dividir en episodios de reflujo ácido (pH <4), débilmente ácido (pH entre 4 y 7), y episodios de reflujo débilmente alcalinos (pH > 7).^{224,225} El reflujo no ácido "se refiere a reflujo alcalino y débilmente ácidos, es decir, todos los episodios de reflujo durante el cual el nadir del pH esofágico no cae por debajo de 4."²²⁶

PRINCIPIOS DEL TRATAMIENTO

Los objetivos del tratamiento médico para la ERGE son aliviar los síntomas, para sanar el daño de la mucosa del esófago y prevenir el desarrollo de complicaciones. Maximizar la terapia para el paciente con ERGE se basa en una comprensión del estilo de vida, opciones farmacológicas, endoscópicas y opciones quirúrgicas para el tratamiento. Aunque la gran mayoría de los pacientes pueden ser manejados con antisecretores, el uso de los agentes disponibles para maximizar la eficacia en pacientes difíciles o refractarios requiere una comprensión de la farmacología y farmacodinamia antisecretora.²²⁸ Según los lineamientos de la American College of Gastroenterology (ACG), la supresión ácida es la base del tratamiento para la ERGE. Los IBP proporcionan alivio sintomático más rápido y sana la esofagitis y curan en la mayor proporción de pacientes,²²⁸ por lo tanto, los IBP son la primera opción para los pacientes que tienen moderada o grave GERD o complicaciones. En pacientes con ERGE, los antagonistas de los receptores de histamina H₂ (ARH₂) administrados en dosis divididas puede ser eficaz, aunque menos que lo IBP.²²⁸ El tratamiento de la ERGE se basa en el concepto de que el contenido gástrico, principalmente el ácido y la pepsina, son responsables del perjuicio mucosa esofágica y los síntomas. La base del principio de manejo farmacológico de la ERGE es el control del pH intragástrico, que se correlaciona con la cura del esófago²²⁹⁻²³¹ y posteriormente los síntomas de alivio.²³¹

Un algoritmo para el manejo de la ERGE que pueden seguir los farmacéuticos (para los medicamentos de venta libre), los médicos de atención primaria, atención secundaria o gastroenterólogos que recientemente se ha sugerido. Este algoritmo hace hincapié en la importancia del cambio en el estilo de vida para ayudar a

controlar los factores desencadenantes de la acidez y terapias adyuvantes para una rápido y adecuado alivio de los síntomas.²³²

Uso de medicamentos de venta libre.

Los antiácidos de venta libre y ARH₂ son utilizados comúnmente por los pacientes con reflujo ocasional o intermitenteo como terapia de rescate en pacientes que ya toman prescripción del tratamiento. Los lineamientos del ACG consideran a estos agentes como opciones adecuadas para el tratamiento para la pirosis y regurgitación.²²⁸ Cuando los síntomas persisten, se requiere terapia continua, una vez que los síntomas o signos de alarma se desarrollan, el paciente debe ser remitido a someterse a investigación y tratamiento.

Los alginatos antiácidos de venta libre

Los alginatos tienen buena capacidad de neutralización de ácidos y alcanzar un pH elevado, con una largaduración de la actividad antiácido in vitro. In vivo, el alginato proporciona de forma rápida, eficaz y duradera neutralización de ácidos, con un inicio de acción de menos de 5 minutos y la duración de acción de casi 90 minutos que ofrece un tratamiento eficaz para los casos leves sintomáticos de ERGE.²³³ Un resultado combinado de cuatro ensayos encontró combinaciones de alginato antiácidos que fue superior al placebo para el mejoramiento sintomático.²³⁴ La terapia con alginato antiácido se recomienda como medicamentos de autocuidado en pacientes con leve ERGE.²³⁵

Los Antagonistas de los receptores de histamina H₂ de venta libre.

Una revisión sistemática²³⁴ incluyendo 10 ensayos mostró una mayor respuesta con ARH₂ en lo concerniente a lograr el alivio de la pirosis, la mejoría sintomática, y los episodios antiácidos que requieren de rescate. El aumento de beneficio absoluto fue del 10% al 12% y el aumento de beneficio relativo del 19% al 41%. Estos resultados indican que ARH₂ de venta libre son eficaces en el tratamiento sintomático de pacientes de ERGE.

Inhibidores de la Bomba de Protones de venta libre.

La disponibilidad de IBP ofrece a los consumidores más opciones que los antiácidos y los ARH₂ para la auto medicación del ardor de estómago y la regurgitación ácida. El omeprazol es aprobado para el tratamiento de la pirosis frecuente (≥ 2 días / semana).²³⁶ El medicamento debe ingerirse una vez al día durante 14 días y se suspendió. Un total de tres cursos intermitentes de terapia pueden ser tomados en un período de 12 meses. Para los síntomas que no responden que requieran más de tres cursos anuales, se recomienda que el consumidor consulte a su médico.²³⁶

Fendrick y cols²³⁷ examinó el uso de IBP haciendo que el medicamento sea disponible para los consumidores en los centros comerciales en varias ciudades de EE.UU.. Un total de 866 participantes compró IBP, de los cuales el 81% cumplía todos los criterios para el uso apropiado. De las 649 participantes disponibles para el seguimiento, el 43% manifestó que la frecuencia de su pirosis

no habíarecurrido. Ochenta y seis por ciento de los pacientes en los que los síntomas requieren más de 14 días de terapia con IBP consultaron a su médico.

TERAPIA DE PRESCRIPCIÓN INICIAL PARA LA ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO

La supresión ácida es la base del tratamiento para el tratamiento agudo ya largo plazode la ERGE.

Esofagitis erosiva

Los antagonistas de los receptores histamina H₂

De acuerdo con las guías de 1995 ACG,²³⁸ la tasa de curación de la esofagitis es del 50% con ARH₂ en comparación con un 24% con placebo. El alivio sintomático se puede esperar en 60% de los pacientes tratados con ARH₂ en comparación con el 27% con placebo. Es evidente que algunos pacientes se benefician de ARH₂, y que la dosificación más alta y más frecuente ARH₂ mejora los resultados clínicos en ERGE.²³⁹⁻²⁴¹ Hay un beneficio estadísticamente significativo de tomar ARH₂ en comparación con placebo para la cura de esofagitis (RR, 0,74; 95% IC, 0,66 a 0,84)²⁴² con ARH₂ empírica para la ERGE, el RR para la remisión pirosis en los ensayos controlados con placebo fue de 0,77 (IC del 95%, 0,60-0,99).²⁴³

Inhibidores de la bomba de protones

Muchos estudios han demostrado que después de 8 semanas de tratamiento con IBP una vez al día 83% a 96% de los pacientes con EE independientemente de la marca del IBP y la severidad subyacente de EE.²⁴⁴⁻²⁴⁷ Los IBP sanan 74,5% al 84,0% de los pacientes con enfermedad de LA grado C – D después 8 semanas de tratamiento.²⁴⁴ Una revisión sistemática y meta-análisis²⁴² incluyendo cinco estudios controlados aleatorizados que evaluaron los IBP a dosis estándar en comparación con placebo durante 4 a 8 semanas en 965 pacientes y encontraron que hubo un beneficio estadísticamente significativo de la dosis de estándar de IBP en comparación con el placebo para la curación de la esofagitis (RR, 0,22; IC del 95%, 0,15-0,31). Un meta-análisis de 10 ensayos controlados aleatorizados la comparación de esomeprazol 40 mg una vez al día con otros IBP encontró que, a las 8 semanas, hubo un aumento pequeño pero significativo de 5% en la probabilidad de curación de esofagitis en favor de esomeprazol. Esomeprazol 40 mg una vez al día también confirmó una mejora significativa del 8% para alivio de los síntomas a las 4 semanas.²⁴⁸ Otro meta-análisis encontró que el IBP agrupados por respuesta de los síntomas a las 4 semanas fue de 55,5% (95% IC, 51.5 a 59.5) en pacientes con EE, con la ganancia terapéutica de 48,9%.²⁴⁹

Un análisis conjunto de la curación endoscópica con IBP y la línea base de la clasificación de LA de esofagitis encontró que a mayor calificación, menor será la tasa de curación de la esofagitis (De grado A, B, C a D).²⁴⁴⁻²⁵⁰ La tasa de curación

con dosis estándar de IBP fue de 40% a 60% para el grado de LA C y D a las 4 semanas y 75% a 85% para el grado C y D a las 8 semanas.²⁵¹ Un estudio prospectivo encontró una correlación tanto de curación como de alivio de los síntomas de la EE en pacientes con grado C y D de la enfermedad con el porcentaje de pH intragástrico e intraesofágico fue superior a 4.0.²³¹ El porcentaje de tiempos con un pH intragástrico superior a 4,0 en el día 5 en pacientes con EE curada y no curada fueron un 61% y 42%, respectivamente ($p=0,0002$), indicando que las tasas de curación EE se relacionaron positivamente al porcentaje de tiempo del pH intragástrico mayor de 4,0. El mayor control de ácido intragástrico se correlaciona con menor pirosis al final del día y en la noche y la puntuación de la regurgitación ácida y los síntomas ($r= -0,029, -0,029$ y $-0,021, p=0,003, 0,003$ y $0,032$, respectivamente).²³¹

Los extremos en los ensayos clínicos de la ERGE incluyen la curación endoscópica, que constituye una medida objetiva, y el alivio de síntomas tales como pirosis, que es una medida subjetiva influenciada por los pacientes y evaluación del investigador. En una revisión de estudios aleatorizados con placebo controlados del tratamiento con IBP en la ERGE,²⁵² la tasa de curación fue significativamente superior que el índice de alivio de los síntomas, haciendo hincapié en la persistencia de los síntomas, incluso en pacientes en los que la EE ha sanado. Esta persistencia hace que las decisiones de manejo difícilmente se cuestionen si y por cuánto tiempo la terapia con IBP debe ser continua y necesaria. Se necesitan medidas más confiables para determinar la respuesta terapéutica basada en los cuestionarios de mejoría de los síntomas.

Enfermedad por reflujo no erosiva

Antagonistas de los receptores histamina H₂

Una revisión sistemática en Cochrane encontró que el RR para la remisión de la pirosis ARH₂ frente a placebo fue de 0,84 (IC del 95%, 0,74 a 0.95) en ENER.²⁴³

Inhibidores de la bomba de protones

La terapia con IBP fue mejor que el placebo y la terapia ARH₂ en la ENER y los síntomas no diagnosticados de reflujo en pacientes de atención primaria, aunque el efecto no era tan grande como con la respuesta de los síntomas esofagitis.²⁴³ La respuesta a los síntomas con IBP fue sólo el 36,7% (95% IC, 34,1-39,3) en pacientes con ENER, con una menor ganancia terapéutica de 27,5%.²⁴⁹ Los pacientes con ENER también demostraron un mayor tiempo de retraso a la respuesta prolongada de los síntomas que los pacientes con EE (dos a tres veces). Además, los pacientes con ENER demuestran una respuesta sintomática similar a la mitad y las dosis estándar de IBP²⁵³ que es diferente en pacientes con EE que muestran un incremento adicional en la curación y resolución de los síntomas al aumentar la dosis.

Los pacientes con pirosis funcional demuestran menor respuesta de los síntomas a los IBP una vez al día en comparación con los pacientes ENER. Sólo el 45% de los pacientes con pirosis funcional los pacientes reportan un alivio suficiente de los síntomas de pirosis en comparación con los pacientes con ENER,¹⁸⁷ por lo tanto, el grupo de pirosis funcional es probablemente responsable de la baja tasa de respuesta de los pacientes con ENER a IBP una vez al día en comparación con los pacientes con EE. Los pacientes con pirosis funcional son también responsables de la falta de observación de diferencias en las tasas de respuesta de los síntomas entre los pacientes en un ENER con una dosis media estándar de IBP una vez al día y los de una dosis completa estándar de IBP vez al día.²⁵³

Esófago de Barrett (EB)

La exposición esofágica al ácido conduce a cambios extensos en la mucosa como consecuencia de la respuesta inflamatoria y puede contribuir al desarrollo y progresión de la displasia de EB. La EE como resultado de reflujo extenso, sobre todo en pacientes genéticamente predispuestos, probablemente conduce a la metaplasia que puede progresar a displasia y en algunos casos al adenocarcinoma. Muchos estudios han demostrado que los pacientes con EB tienen reflujo ácido graves.^{255,256} En comparación con los pacientes que tienen reflujo gastroesofágico, los pacientes que tienen EB es más probable que tengan un mayor grado de reflujo ácido patológico a pesar de los IBP y la terapia de supresión menos supresión ácida intragástrica, sobre todo en posición supina.²⁵⁶

Además, el control del pH intragástrico e intraesofágico es mucho más difícil de lograr en los pacientes con EB.²⁵⁶ Aproximadamente una cuarta parte de los pacientes con EB continúan con alguna anomalía en los perfiles de pH intraesofágico a pesar de la terapia con dos veces al día de IBP.²⁵⁷ La terapia estándar con IBP no está asociado con la normalización del pH del esófago intraluminal en muchos pacientes con EB, por lo tanto, los pacientes con EB necesitan una profunda inhibición del ácido con dosis altas de IBP para proporcionar un mejor alivio de los síntomas.²⁵⁸

Hillman y cols²⁵⁹ investigaron 350 pacientes con EB con seguimiento (mediana de seguimiento de 4,7 años) y encontraron que los pacientes en los que se retrasó utilizar IBP por 2 años o más después del diagnóstico de EB había 5,6 veces (2.0 - 15.7; IC95%) más alto riesgo de desarrollar displasia de bajo grado en un momento dado, en comparación con los pacientes que utilizaron un IBP desde el primer año. Resultados similares se encontraron en el riesgo de desarrollar displasia de alto grado o adenocarcinoma, riesgo 20.9 (2.8 - 158, IC 95%)²⁵⁹ y para el uso de la terapia con IBP antes del diagnóstico de EB, lo que redujo significativamente la presencia de marcadores para estratificar los pacientes en riesgo.²⁶⁰ Del mismo modo, un estudio retrospectivo²⁶¹ en pacientes con EB en los Estados Unidos encontró que la incidencia acumulada de displasia fue significativamente inferior en los pacientes que recibieron IBP en comparación con aquellos que no recibió tratamiento o ARH₂. Por otra parte, entre los de los que

usaron IBP por mayor tiempo, se asoció con aparición menos frecuente de displasia. En un análisis multivariado, el uso de IBP después del diagnóstico de EB se asociaron de forma independiente con un riesgo reducido de displasia, con un razón de riesgo de 0,25 (0.13-0.47; IC 95%), por lo tanto, todos los pacientes con EB, incluso aquellos que no tienen esofagitis o síntomas, deben ser alentados a seguir a largo plazo con terapia con IBP.²⁵⁹

Mantenimiento de la terapia continua para enfermedad por esofagitis erosiva y no erosiva

La terapia continua para controlar los síntomas y prevenir las complicaciones es apropiado porque la ERGE es una condición crónica,²²⁸ y la mayoría de los pacientes, una que recaen en suspender la terapia farmacológica, con un 80% de pacientes que experimentaron una recaída de la esofagitis después de 6 a 12 meses.²⁶² Una revisión sistemática comparó la eficacia de los IBP con la de ARH₂ por más de 24 a 52 semanas. Para una dosis de mantenimiento de los IBP (la mitad de la dosis normal) versus placebo, el RR de recaída de esofagitis fue de 0,46 (IC del 95%, 0,38 a 0,57) y frente a ARH₂ el RR fue 0,57 (IC 95%: 0,47 a 0,69); para una dosis curativa de IBP en comparación con placebo, el RR de recaída esofagitis fue de 0,26 (IC del 95%, 0,19 a 0,36], versus el ARH₂ el RR fue 0,36 (IC del 95%, 0,28 a 0,46) y frente a los IBP de mantenimiento del RR fue de 0,63 (IC del 95%, 0,55 a 0,73); datos limitados con un ensayo clínico para los pacientes con ENER mostraron un beneficio para el omeprazol 10 mg una vez al día frente a placebo (RR 0,4, IC 95%, 0,29 a 0,53)²⁶² Estos resultados apoyan el tratamiento a largo plazo para prevenir la esofagitis, pero más estudios aleatorizados controlados en pacientes ENER son necesarios para confirmar el beneficio a largo plazo con IBP.

Dado que los pacientes con ENER son tan sintomáticos como pacientes con EE, si no más así, y debido a que los criterios de la endoscopia, no pueden ser aplicados para evaluar la eficacia de la terapia en la ENER, el tratamiento exitoso debe ser juzgado por el control de los síntomas.

Evaluaciones basadas en la mejoría de los síntomas deberían contribuir a evaluar los síntomas del reflujo de manera objetiva y seguir con precisión cómo los pacientes responden al tratamiento, conduciendo a mejoras en el manejo de la ERGE.²⁶³

Terapia a petición o “a la carta”

La terapia “a la carta” con IBP se utiliza a menudo por los pacientes como una alternativa a la terapia continua de mantenimiento en la ERGE. Una revisión sistemática incluyendo 17 estudios concluyó que la terapia a la carta con IBP disponibles actualmente parece ser eficaz en la gestión a largo plazo de los pacientes con ENER o síntomas de reflujo leve o no investigado pero no es pacientes con EE severa.²⁶⁴

En los pacientes con ENER o reflujo leve o sin investigar, el control de los síntomas de reflujo debe ser el objetivo principal de la terapia. Después de una terapia continua inicial de 2 a 4 semanas con IBP, podría intentarse una terapia empírica la carta de secreción ácida con IBP²⁶⁵ con la posible exclusión de los pacientes ancianos y los pacientes con episodios frecuentes de síntomas semanales en la primera visita. A pesar de los resultados de los ensayos clínicos, muchos pacientes reconocen tomar su tratamiento a la carta o de forma intermitente.

MANEJO DE LA ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO REFRACTARIO A INHIBIDOR DE BOMBA DE PROTONES

Cumplimiento y momento de la toma del fármaco

La falla de IBP en pacientes con ERGE se ha convertido en el principal motivo de derivación a un gastroenterólogo. Se estima que el 30% de los pacientes que requieren de IBP una vez al día experimentan falla en el tratamiento.²⁶⁶ Si bien el cumplimiento no debe ser considerada como una causa para el fracaso de IBP en los pacientes con ERGE²⁶⁶ todos los pacientes con sospecha de experimentar el fracaso del tratamiento con un IBP debería ser inicialmente evaluada para su cumplimiento.

El bajo cumplimiento es común entre los pacientes que recibieron IBP. La biodisponibilidad oral podría diferir significativamente de un IBP a otro y puede disminuir aún más cuando el medicamento se toma con alimentos o antácidos.²⁶⁷ Por otra parte, la biodisponibilidad se ha sugerido como un mecanismo que contribuye para el fracaso de la terapia con IBP.²⁶⁶

Se les aconseja a los pacientes tomar los medicamentos IBP 30 minutos antes de una comida (por lo general en el desayuno), porque la comida estimulará la inserción de las bombas de ácido en la secreción de la membrana canalicular de las células parietales, proporcionando un número máximo de activos de las bombas que sean bloqueadas durante el corto período de disponibilidad de medicamentos.

Efecto de la ingesta de alimentos sobre la eficacia de los inhibidores de la bomba de protones

Los IBP inhiben la secreción de ácido gástrico de forma selectiva y no competitiva la inactivación de los H^+ , K^+ ATPasa de la célula parietal, pero sólo las bombas que están activamente secretan ácido y no las que se encuentran en reposo en el citosol de la célula parietal. Este mecanismo implica que la estimulación de la secreción de ácido por una comida es necesaria para la inhibición máxima de la secreción gástrica. En general, secretando activamente ATPasa es mejor inhibida cuando la dosis se administra 30 a 60 minutos antes de una comida, por lo general antes del desayuno. Un estudio cruzado²⁶⁸ mostró mejoría estadística en el control

del pH intragástrico cuando la dosis fue administrada antes de la comida en lugar de por la mañana sin comer hasta el mediodía. La liberación inmediata de Omeprazol (LI-OME) elimina la necesidad de horario de las comidas, pero queda por ver si este fármaco se toma antes de acostarse se traducirá en mejores resultados clínicos. Todavía hay una necesidad de un agente con una eficacia máxima con independencia del momento de la administración o ingesta de alimentos.²⁶⁹

Añadiendo antagonistas del receptor de histamina H₂ a la terapia de inhibidor de la bomba de protones la hora de dormir.

El agregar un ARH₂ la hora de acostarse a la terapia con IBP para controlar los síntomas durante la noche ha sido popularizada desde finales de 1990,²⁷⁰ pero existe controversia considerable con respecto a este enfoque. Algunos estudios indican que la tolerancia ARH₂, mientras que otros han sugerido control de ácido a largo plazo se puede mantener con el uso por la noche de ARH₂.²⁷¹ Debido a que la tolerancia ARH₂, no hay diferencia en la supresión de ácido entre los IBP ingeridas dos veces al día y tomar los IBP más ARH₂ más dos veces al día después de 1 semana de la terapia combinada¹⁸⁵ a pesar de una respuesta inicial. Por otra parte, la supresión de ácido del esófago y el síntoma de control no son dependientes del grado de eliminación del paso nocturno de ácido.²⁷² Aunque la adición de un ARH₂ a la terapia con IBP la hora de acostarse puede ayudar a algunos pacientes, el tratamiento más probable es que sea de beneficio cuando se utiliza de forma intermitente.

Falla de los inhibidores de la bomba de protones

Debido a la importancia de la falla de los IBP como un objetivo para el desarrollo futuro de un medicamento, es necesario para entender mejor los mecanismos subyacentes más relevantes. La falla de los IBP se ha definido como la imposibilidad de obtener la curación completa del esófago o respuesta satisfactoria a los síntomas después de un ciclo completo (4 semanas en la ENER y 8 semanas para EE) de la dosis norma de IBP (una vez al día).²⁷³ Esta definición permite la inclusión de los pacientes que perciben sus síntomas remanentes en la terapia con IBP como molestos, con independencia de frecuencia o severidad.

Según las últimas encuestas, sólo el 40% a 58% de los pacientes de ERGE están plenamente satisfechos con sus medicamentos antirreflujo, aunque no existe una definición universal de la insuficiencia de IBP.^{273,274} Diversos mecanismos se han sugerido como la base de la falla de los IBP en los pacientes con ERGE. Entre las más pertinentes incluyen la secreción no controlada de ácido y el reflujo, reflujo débilmente ácido, reflujo duodenogastroesofágico, hiperalgesia visceral, retraso del vaciamiento gástrico, comorbilidad psicológica y trastornos concomitantes funcionales del intestino, así como otros.²⁶⁶ El tratamiento se basa principalmente en la escalada de dosis de los IBP, sin embargo, para las razones expuestas anteriormente, este tiene poco efecto sobre la acidez nocturna.

La mayoría de los pacientes que tienen falla de los IBP es probable que se originen en el fenotipo ENER. Los pacientes con ENER son el grupo más común relacionado con la ERGE en la que la terapia de una vez con IBP falla. Además, los pacientes con ENER demuestran una relación directa entre la respuesta a la terapia con IBP y el grado de exposición ácida esofágica. Una mayor proporción de pacientes que reportan un NERD respuesta de los síntomas se correlaciona con una mayor exposición distal al ácido en el pretratamiento¹⁸⁰ Entre más se observen resultados opuestos en pacientes con EE, en los cuales la inflamación del esófago es mayor, más baja será el índice de respuesta a los IBP una vez al día.

Inhibidor de la bomba de protones en enfermedad por reflujo gastroesofágico refractario.

Los IBP para la ERGE refractaria se refiere a los síntomas de reflujo que no responden a IBP dos veces al día con tratamiento durante 4 a 8 semanas en aproximadamente el 25% de los pacientes con ERGE. En ERGE refractaria a IBP, ya sea los síntomas o las lesiones mucosas o ambas cosas no desaparecen en el tratamiento con un IBP. Un meta análisis reciente indica una tasa de EE sin cicatrizar (tasa de fracaso) con IBP disponibles liberación retardada a dosis estándar de 40% a 60% para el grado C de LA y D a las 4 semanas y 15% al 25% para el grado C y D a las 8 semanas.²⁵¹ En los casos de ERGE refractario a IBP, una historia clínica cuidadosa puede revelar datos que sugieran que los síntomas del paciente no están relacionados con el reflujo gastroesofágico y que un diagnóstico alternativo es más probable.

Los pacientes que tienen ERGE refractaria deben ser sometidos a endoscopia digestiva alta para excluir entidades como la enfermedad de úlcera péptica o cáncer e identificar la presencia de esofagitis. En pacientes con reflujo refractario que tienen endoscopia normal son más problemáticos para manejo.²⁷⁵ Actualmente, los pacientes que tienen síntomas de reflujo gastroesofágico que no sean objeto de una endoscopia inicial a menos que tengan disfagia, sangrado, o pérdida de peso. En cambio, a estos pacientes se les da una prueba empírica 4 - 8-semana un IBP que deben tomarse en la mañana antes del desayuno. La falta de respuesta a dicha prueba de tratamiento ocurre en un 25% al 40% de pacientes.²⁷⁴ Para estos pacientes, el médico debe confirmar el cumplimiento del tratamiento si el paciente está tomando el IBP correctamente. Cuando el cumplimiento del paciente y el momento correcto de la dosis de IBP se han confirmado, los síntomas persisten, es razonable cambiar a uno dos veces al día IBP. Si la historia confirma que el paciente sufre los síntomas típicos de reflujo, se debe realizar una endoscopia de tubo digestivo alto. Este estudio puede detectar erosiones mucosas típicas de reflujo o apuntar hacia un diagnóstico alternativo. Si la endoscopia no muestra anomalías, se considera ENER o pirosis funcional. Una ventaja de realizar el estudio de los IBP es la posibilidad de determinar si un paciente realmente tiene la enfermedad por reflujo. La ventaja de realizar la

pHmetría con IBP es determinar si existe la supresión de ácido adecuado y si los síntomas son relacionados al reflujo.^{276,277} Otras tecnologías disponibles, como la manometría esofágica, el monitoreo por impedancia, o la prueba de cápsula de pH, puede ayudar a hacer el diagnóstico en pacientes que tienen enfermedad de reflujo no. Un diagnóstico preciso debe ser establecido antes de su tratamiento posterior. El corregir la dosificación del IBP y considerar un fármaco como el baclofeno (que todavía no está indicado) puede ofrecer una alternativa de enfoque para pacientes refractarios.

TRATAMIENTO ENDOSCOPICO Y QUIRURGICO DEL REFLUJO GASTROESOFÁGICO.

Al menos el 20% y el 30% de los pacientes con ERGE son refractarios a los IBP o demás tratamientos médicos.²⁷⁸ El tratamiento endoscópico y la cirugía antirreflujo son una opción alternativa para los pacientes seleccionados con ERGE²²⁸ bien documentado. Aunque se han alcanzado resultados satisfactorios del tratamiento quirúrgico,^{279,280} los pacientes a menudo necesitan la supresión ácida a largo plazo después de la cirugía antirreflujo^{281,282} a causa de reflujo patológico persistente y exposición al ácido. Ni los tratamientos endoscópicos ni la cirugía deben ser considerados como "tratamiento de rutina" de la ERGE, sin una evaluación cuidadosa y la consideración de sus respectivos méritos por cada paciente y sin la evaluación previa de la enfermedad en general.²⁷⁸

Nuevas formulaciones de los inhibidores de la bomba de protones

La disponibilidad de la nueva IBP, IR-OME, ofrece una opción diferente para el manejo de la pirosis nocturna. IR-OME es una nueva formulación de omeprazol "desnuda" sin un recubrimiento entérico y con bicarbonato de sodio añadido, que proporciona protección contra la degradación de la droga por el ácido gástrico. Un rápido aumento del pH gástrico en 15 minutos que resultan en la estimulación del bicarbonato de sodio para la liberación de gastrina, que activa y potencia la inserción de las bombas de protones en la secreción canalicular membrana. Este efecto es independiente de la ingesta de alimentos y los resultados en un control rápido de la secreción de ácido. IR-OME 20 mg, administrada antes del desayuno durante 7 días aumentó el pH intragástrico a más de 4 para el 51% de un período de 24 horas y con una dosis de 40 mg para el 77% del tiempo.¹⁹¹ Después de 6 días de su administración una vez al día de la hora de dormir IR-OME 40 mg en pacientes con pirosis nocturna, pH intragástrico aumentó significativamente si se compara con el día 1, el pH promedio aumentó de 1,1 a 4,7, el porcentaje de tiempo que el pH fue mayor de 4 aumentó de 18,4% a 54,7%, y el porcentaje de pacientes con paso nocturno de ácido se redujo de 87,5% al 53,1%.²⁸³ Además, IR-OME a la hora de acostarse proporciona un mayor control rápido del pH gástrico por la noche y una disminución del paso nocturno de ácido en comparación con esomeprazol y lansoprazol.²⁸⁴ Hasta la fecha, ninguno de los estudios realizados ha sido efectivo con este fármaco, aunque que podría proveer

de una manera más eficaz y más rápida para aliviar la pirosis, especialmente en pacientes con síntomas nocturnos, o aquellos que necesitan la terapia a la carta. Los efectos adversos se deben considerar antes de prescribir porque IR-OME contiene 1100 a 1680 mg de bicarbonato de sodio por comprimido o cápsula (20 o 40 mg), lo que puede agravar la hipertensión y la insuficiencia cardíaca congestiva.

TAK-390MR es una fórmula de doble liberación retardada de un enantiómero de lansoprazol con picos dobles en plasma, que se asocia con una vida media más larga y, posteriormente, un control más prolongado de pH intragástrico. En un estudio cruzado de 40 sujetos sanos, TAK-390MR durante 5 días produjo valores significativamente más altos pH intragástrico cuando en comparación con lansoprazol 30 mg una vez al día, con una media de un total de 24 horas intragástrico. Los valores de pH que eran mayores que 4,5 versus 4,13 para el lansoprazol 30 mg ($p < 0.01$, por todas las dosis). El porcentaje de tiempo que el pH intragástrico fue superior a 4 también fue significativamente mayor con TAK-390MR en comparación con lansoprazol.²⁸⁵ En un estudio de 4092 pacientes que fueron negativos para *Helicobacter pylori* y que tenían EE (grados A-D de LA), TAK-390MR ha demostrado una tasa significativamente más alta de curación global con 60 mg y 90 mg en comparación con lansoprazol 30 mg una vez al día (92,7% y 93,6% frente a 88,9%, respectivamente). TAK-390MR 90 mg fue significativamente superior al lansoprazol en la cicatrización de las categorías C y D con EE a la semana 8 (88,9% versus 81,5%).²⁸⁶ TAK-390MR en una dosis de 30 y 60 mg una vez al día fue significativamente superior al placebo al mantener la curación de la EE más de 6 meses, así como aliviar la pirosis. La mayoría de los pacientes que tomaron TAK-390MR que se mantuvieron libres de pirosis más del 90% de los días de tratamiento.²⁸⁷

Nuevos tratamientos de la supresión ácida

A pesar de la elección del tratamiento para la ERGE, una proporción sustancial de pacientes continúan siendo tratados inadecuadamente, y experimentan los síntomas persistentes o desarrollan complicaciones. Además, la resolución completa de síntomas de reflujo no garantiza la normalización del pH intragástrico e intraesofágico, dado que el 50% de los pacientes de ERGE sin EB siguen mostrando ERGE patológica y un pH intragástrico bajo a pesar de terapia con IBP que logra el control total de los síntomas de reflujo.²⁸⁸ Son necesarias nuevas estrategias para lograr una mejor supresión de ácido, de tales pacientes refractarios.

El Tenatoprazol es un nuevo IBP basado en imidazopiridina con una vida media prolongada en plasma (9,3 horas) en comparación con los IBP disponibles actualmente (1-2 horas).²⁸⁹ La estabilidad de la inhibición y la vida media larga plasmática del tenatoprazol debería dar lugar a inhibición prolongada de la secreción de ácido en comparación con omeprazol.²⁹⁰ Los estudios en voluntarios han demostrado que el tenatoprazol 40 mg al día produce la supresión de ácido

similar al esomeprazol 40 mg durante el día, pero es más eficaz durante la período nocturno con un aumento significativamente mayor en el pH intragástrico para el periodo de 24 horas.^{289,291} Durante el período nocturno con tenatoprazol, el pH promedio fue de 4,64 frente a 3,61 y el porcentaje medio de tiempo con un pH superior a 4 fue de 67,2% frente a 45,9%, respectivamente. En un meta-análisis indica que la supresión ácida nocturna de 24 horas con S-tenatoprazol-Na (STU-Na) 60 mg por la mañana es más eficaz que el más potente de IBP, esomeprazol en un dosis normal.²⁹² El efecto de tenatoprazol todavía estaba presente durante el período nocturno 5 días después de suspendido el tratamiento^{289,293} y se atribuyó a mucho más tiempo $t_{1/2}$ y aumento de la superficie bajo la curva de tenatoprazol en comparación con esomeprazol. Pirosis nocturna y el paso del ácido nocturno se redujo también significativamente con duración más corta.²⁹⁴ AGN 201904-Z es un profármaco nuevo ácido-estable desarrollado de omeprazol que proporciona absorción continua medida. AGN-Z 201904 600 mg en comparación con esomeprazol 40 mg en voluntarios mostraron un pH promedio de 24 horas y el porcentaje de tiempo de pH de 4 o superior fue significativamente mayor que en el día 5 (5,6 frente a 4,5 y 87% frente a 57%, respectivamente, $p < 0.0001$). Por otra parte, la diferencia fue significativa el día 1 y el día 5 de pH promedio (para el día 5, 5,4 versus 3,0, respectivamente) y para el porcentaje de tiempo con un pH de 4 o superior, para el período nocturno. El porcentaje de tiempo que el pH fue de 4 o superior durante el periodo nocturno, fue más del doble de AGN-Z201.904 en comparación con esomeprazol después de 5 días de administración (83% versus 38%, $P < 0.0001$). Estos datos sugieren que la AGN201.904 podría proporcionar una mejoría clínica de la eficacia con la dosificación una vez al día en comparación con los IBP actuales en el manejo de la ERGE que no responde completamente a IBP convencionales.²⁹⁵

Bloqueadores de ácido potasio competitivos.

Esta nueva clase de inhibidores de la bomba de ácido compite con el canal de potasio en la $H^+K^+ATPasa$, un concepto introducido por primera vez en los estudios de SCH28080 en 1982. AZD0865 es un miembro de esta clase de medicamentos ácido inhibidores.²⁹⁶ En estudios in vitro han mostrado un mayor inicio de acción rápido y una mayor potencia en comparación con IBP.²⁹⁸ El inicio de la acción, en el tiempo para alcanzar un pH superior a 4 durante al menos 30 minutos durante el primeras 4 horas después de la administración, fue dosis dependiente, con un rango desde 73 hasta 41 minutos, respectivamente, el día 1.

Dos ensayos clínicos aleatorios de AZD0865 no mostraron una diferencia significativa en comparación con esomeprazol en la curación o el tratamiento de EE y ENER;^{298,299} sin embargo, estos ensayos se realizaron con una dosis diaria de AZD0865, que, sobre la base de los datos farmacocinéticos, se requieren más de una dosis diaria para mantener una rápida elevación de pH observados en los estudios farmacodinámicos. La pregunta de si esta nueva clase de drogapodría proporcionar un beneficio clínico no ha sido adecuadamente respondida.

NUEVAS DIRECCIONES PARA EL TRATAMIENTO

Agonistas GABA-B baclofeno

Se ha sugerido que el mejor “tratamiento médico” estudiado para su consideración en pacientes con reflujo no ácido puede ser el ácido γ -aminobutírico (GABA-B) baclofeno agonista.²²⁷ Varios estudios han demostrado que el baclofeno disminuye el reflujo ácido y mejora significativamente el reflujo duodenogástrico y síntomas asociados de reflujo que persisten durante tratamiento con IBP^{300,301} También reduce el ácido postprandial y el reflujo no ácido y sus síntomas asociados al disminuir el número de relajaciones transitorias del EEI.³⁰² XP19986 es un profármaco de investigación de la R-baclofeno. En un estudio reciente³⁰³ incluyó 50 pacientes con ERGE que recibían XP19986 en una sola dosis de 10, 20, 40 y 60 mg después de una comida rica en grasas. Una reducción significativa en el total de episodios de reflujo durante el período de seguimiento de 12 horas después de la administración con XP19986 cuando se compara con placebo se observó en los grupos combinados de dosis ($p=0,005$), con las 40 y 60 mg siendo la más eficaz. Sin embargo, pocos datos a largo plazo de eficacia y de seguridad de este medicamento están disponibles. Un agonista GABA-B mediante el control de relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior puede proporcionar un enfoque alternativo para el tratamiento de la ERGE con IBP durante el tratamiento o cuando los síntomas de reflujo permanecen refractarios a utilizar IBP, y los estudios en la terapia a largo plazo son necesarios.

Los agonistas del receptor 5-HT₄

Tegaserod es un agonista parcial del receptor 5-HT₄ que actúa en todo el tracto gastrointestinal las vías que actúa como un procinético y modulador de la sensibilidad.²⁷⁴ Recientemente ha sido retirada del mercado. Tegaserod 6 mg dos veces al día durante 2 semanas redujo significativamente la frecuencia de aparición de la pirosis/reflujo ácido y regurgitación.³⁰⁴

Por otra parte, el tegaserod 1 mg por día causó una disminución significativa en la exposición postprandial ácida esofágica en la ERGE.³⁰⁵ Sin embargo, un número similar de episodios de reflujo no ácido para el placebo y en el tegaserod se observaron en sujetos sanos.³⁰⁵ Se necesitan más estudios para confirmar la eficacia de otros agonistas 5-HT₄ en el tratamiento de la ERGE.

Guías de diagnóstico y tratamiento en gastroenterología de la Asociación Mexicana de Gastroenterología

¿Debemos recomendar modificaciones en el estilo de vida?

Sí, los cambios en el estilo de vida y las medidas higiénico-dietéticas son frecuentemente recomendadas en la estrategia terapéutica inicial de la ERGE; no

obstante, no existe evidencia científica de que por sí solas sean eficaces. Es recomendable ayudar al paciente a identificar los factores dietéticos y farmacológicos precipitantes que pueden iniciar o empeorar su sintomatología, de tal manera que si existe un alimento o condimento que específicamente ocasione o empeore los síntomas del paciente, deberá ser excluido de la dieta. Por otra parte, se recomienda comer despacio y masticar bien los alimentos, evitar comidas copiosas, no recostarse inmediatamente después de ingerir los alimentos (cenar al menos dos horas antes de acostarse) y adoptar la posición en decúbito lateral izquierdo al dormir, medidas que a pesar de no estar científicamente demostrada su utilidad, se recomienda llevarlas a cabo.

Se ha propuesto que la obesidad central causa reflujo gastroesofágico debido a un incremento de la presión intraabdominal.³⁰⁶ Una revisión sistemática y meta análisis de 20 estudios observacionales, mostró una discreta relación positiva entre el incremento en el índice de masa corporal y los síntomas de ERGE en los estudios realizados en los Estados Unidos de Norteamérica;³⁰⁷ sin embargo, los estudios realizados en los países europeos, mostraron resultados muy diversos, lo cual sugiere que existen diferencias importantes tanto en el diseño de los estudios como entre las poblaciones estudiadas, por lo cual los resultados no son concordantes. Independientemente de los resultados de estos estudios, si existe sobrepeso, hay razones de sobra para indicar una reducción en el peso corporal. La conclusión del grupo respecto a las medidas destinadas a corregir estilos de vida, fueron consideradas de poca eficacia, que fueron rechazadas como terapéutica primaria para todos los subgrupos de pacientes. (Nivel de Evidencia 3, Grado de Recomendación C).

¿Existe algo mejor que un inhibidor de bomba de protones?

Hasta el momento actual no existen medicamentos más eficaces que los inhibidores de la bomba de protones (IBP) para el tratamiento de la ERGE, existe evidencia sólida y consistente de que los IBP son en la actualidad los fármacos más eficaces para alcanzar y sostener un pH intragástrico mayor de 4.0,³⁰⁸ con lo cual se obtienen tasas más elevadas en el alivio de los síntomas, cicatrización de la esofagitis y mejoría en la calidad de vida. Un meta análisis de 43 ensayos terapéuticos que incluyó a 7,635 pacientes con esofagitis erosiva³⁰⁹ demostró que el tratamiento con IBP provocó la cicatrización más rápida y en un mayor número de pacientes, en comparación con los que fueron tratados con antagonistas de los receptores H₂ de la histamina (ARH₂) (83.6% y 51.9% respectivamente).

La evidencia actual sugiere que la supresión de la secreción ácida con inhibidores de bomba de protones a largo plazo, no se asocia con efectos adversos importantes.³¹⁰ La conclusión del grupo respecto a la terapéutica con inhibidores de la bomba de protones fue considerarlos el tratamiento médico inicial de elección debido a su eficacia, redundando en los mejores resultados al más bajo costo. (Nivel de Evidencia 1, Grado de Recomendación A).

¿Cuándo puedo utilizar un antagonista H₂ de la histamina?

Una revisión que compara a los antagonistas de los receptores H₂ de la histamina contra placebo,³¹¹ muestra que el uso de ARH₂ a corto plazo beneficia a los pacientes con síntomas de ERGE a quienes no se les ha practicado estudio endoscópico o en quienes el resultado de la endoscopia es negativo (endoscopia normal).

Con base en lo anterior, los ARH₂ pueden ser utilizados en casos leves en donde los síntomas causan poca repercusión en la calidad de vida.³¹² Estos fármacos pueden tener un papel benéfico cuando se agregan al tratamiento de IBP, para bloquear la producción nocturna de ácido.³¹³ Sin embargo, la clara y evidente superioridad de los IBP sobre los ARH₂, así como su excelente perfil de seguridad hace que no existan otras razones fuera del costo y de la intolerancia al IBP, que justifiquen el uso de un ARH₂ como tratamiento inicial de la ERGE.

La conclusión del grupo respecto a la ganancia terapéutica con antagonistas de los receptores H₂ en doble dosis es mínima o inexistente. (Nivel de Evidencia 1, Grado de Recomendación A).

¿Existen diferencias reales entre los distintos inhibidores de la bomba de protones?

Entre los cinco IBP disponibles (omeprazol, pantoprazol, lansoprazol, rabeprazol y esomeprazol) todos han demostrado su eficacia para controlar los síntomas y curar la esofagitis cuando se administran a dosis de prescripción. Las diferencias en la biodisponibilidad pueden explicar las pequeñas variaciones en el inicio del efecto antisecretores máximo; sin embargo, estas diferencias menores farmacodinámicas y farmacocinéticas no están asociadas con grandes variaciones en los resultados clínicos.³¹⁴ El efecto de los IBP puede ser optimizado administrándolos previo a la ingesta de alimentos (15 a 30 minutos antes del desayuno o de la cena), en virtud de que la farmacodinamia del medicamento requiere que la bomba de protones se encuentre activa y así obtener un mejor control de la secreción del ácido.³¹⁵ La efectividad de las terapéuticas con todos los IBP disponibles tanto en forma inicial como a largo plazo, es equivalente y serían aplicables a todos los subgrupos de pacientes. Asimismo, se reconoció que la mayoría de los pacientes requieren manejo a largo plazo y que por lo tanto en la terapéutica de mantenimiento, los inhibidores de la bomba de protones deberían utilizarse con la estrategia de escalera hacia abajo, es decir, iniciar con una dosis alta y encontrar la dosis más baja, que logre los mejores resultados al más bajo costo. (Nivel de Evidencia 3, Grado de Recomendación C).

¿Tienen algún lugar los procinéticos, antiácidos no absorbibles y el sucralfato?

Los procinéticos pueden emplearse en pacientes seleccionados, la cisaprida como adyuvante a la terapia con ARH₂ ha demostrado un leve incremento en la ganancia terapéutica, pero la administración conjunta de cisaprida con omeprazol no ofrece ventaja alguna.³¹⁶ Ninguno de los agentes procinéticos disponibles en la actualidad (metoclopramida, domperidona, cisaprida y cinitaprida) son ideales como

monoterapia para el manejo del paciente con ERGE.³¹⁷ El razonamiento para el uso de estos fármacos en la ERGE es su capacidad para incrementar el tono del esfínter esofágico inferior y acelerar el vaciamiento gástrico.

La evidencia disponible en la actualidad con otros agentes promotores de la motilidad como el tegaserod y el baclofen es insuficiente para poder recomendar su prescripción en el manejo del paciente con ERGE. Los antiácidos no absorbibles y los alginatos pueden ser eficaces para el alivio transitorio de los síntomas leves. No existe evidencia sobre su impacto en la cicatrización de la esofagitis. Un estudio clínico controlado, multicéntrico,³¹⁸ que compara al sucralfato en gel con placebo en pacientes con la variedad no erosiva de la ERGE, demostró mejoría sintomática en el grupo tratado con sucralfato significativamente muy superior al grupo placebo. En México no contamos con presentación en gel de sucralfato, únicamente en tabletas masticables y se desconoce si su eficacia es la misma, de cualquier manera, su utilidad en la ERGE es la misma que los antiácidos y alginatos. Con respecto a la terapéutica de mantenimiento con una combinación de antagonistas H₂ más cisapride, la conclusión del grupo fue que esto es mejor que con cualquiera de las dos drogas sola, aunque es menos efectiva que con un inhibidor de la bomba sola. (Nivel de Evidencia 1, Grado de Recomendación A).

MANEJO QUIRÚRGICO DE LA ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO

¿Qué enfermos deben ser enviados a tratamiento quirúrgico?

1. Aquellos con sintomatología persistente, que afecta su calidad de vida y que dependen de la ingesta constante de medicamentos.
2. Falta de apego al tratamiento médico.³²⁰
3. Pacientes que para el control de sus síntomas requieren de un aumento progresivo de las dosis habituales de omeprazol (20 mg), rabeprazol (20 mg), lansoprazol (30 mg), pantoprazol (40 mg) o esomeprazol (40 mg).
4. Esofagitis erosiva que requiere tratamiento a largo plazo y con riesgo de complicaciones.
5. El enfermo con síntomas recurrentes y que decida de manera expresa la cirugía, siempre que no exista una contraindicación.

La cirugía antirreflujo es una alternativa de tratamiento a largo plazo en enfermos bien seleccionados. Es indispensable establecer con absoluta certeza el diagnóstico de ERGE con o sin hernia hiatal. El fundamento del tratamiento quirúrgico es aumentar la eficacia de la barrera antirreflujo. Las complicaciones de la enfermedad como: estenosis, úlcera o esófago de Barrett no son indicaciones absolutas de cirugía.

Los predictores de buena respuesta al tratamiento quirúrgico son:

1. Respuesta adecuada a tratamiento farmacológico.

2. Pacientes con pHmetría anormal. En los enfermos con pHmetría normal y ERGE se han informado malos resultados en comparación con los que son llevados a funduplicatura con pHmetría anormal.

3. Personas menores de 50 años.^{321,322}

La efectividad de la cirugía se ve reducida en sujetos con reflujo refractario a tratamiento médico, enfermedad documentada de manera deficiente.

Enfermedad por reflujo no erosiva (ERNE)

En los casos de ERNE no se ha determinado bien el papel de la cirugía antirreflujo. Aunque podría considerarse en caso de algunos síntomas extraesofágicos a nivel laríngeo o pulmonar, o en el caso de un defecto anatómico grande como hernia hiatal.³²³

El grupo consideró que la cirugía antirreflujo laparoscópica representa un avance terapéutico significativo, sin embargo, los resultados dependen sustancialmente de la experiencia del cirujano. No hay en la actualidad estudios que comparen el costo-efectividad de la terapéutica médica con la quirúrgica. Por lo tanto, la elección dependerá de la preferencia del paciente en el caso de contar con un grupo quirúrgico entrenado. (Nivel de Evidencia 2, Grado de Recomendación B).

¿Hay diferencias entre las diversas técnicas quirúrgicas?

No hay ninguna diferencia en resultados en cuanto al abordaje quirúrgico utilizado: laparotomía o cirugía de mínima invasión (laparoscopia), ya que el fundamento es el mismo (reforzar la barrera a nivel de la unión EG). Hoy en día se recomienda de primera elección el abordaje por laparoscopia, ya que ha demostrado ventajas en relación a menor índice de morbilidad, corta estancia hospitalaria y menor tiempo de recuperación.

En relación con la vía de abordaje hay que tomar en consideración la accesibilidad de recursos y la experiencia del cuerpo médico. El procedimiento de elección para tratar esta enfermedad, es el de Nissen modificado (funduplicatura de 360 grados, floja y corta, realizada con material no absorbible), siempre y cuando no exista sospecha de un trastorno motor en el cuerpo del esófago.^{324,325}

La funduplicatura parcial, particularmente la técnica de Toupet o Guarnier (Cirujano Mexicano), tienen un índice de recurrencia mayor (hasta 35% a dos años), lo que obliga a continuar con tratamiento médico.³²⁶

El grupo consideró que la cirugía antirreflujo por laparoscopia ha sustituido la terapéutica quirúrgica convencional y hay estudios que sugieren que esta técnica es más efectiva con respecto al costo. (Nivel de Evidencia 3, Grado de recomendación C).

¿Qué papel tienen las técnicas endoscópicas?

En el momento actual y en nuestro medio, las técnicas endoscópicas no tienen ninguna indicación. Existen diferentes técnicas descritas para el manejo endoscópico de la ERGE.

1. A pesar de que se han probado una gran variedad, en el momento actual sólo existen dos que siguen en investigación: El método de radiofrecuencia (Stretta) y la plicatura endoscópica transmural (Plicator y Esophix).

2. Las indicaciones para su uso son muy restringidas: enfermos con hernia hiatal pequeña y esofagitis leve (grado A y B de los Ángeles).

3. A corto plazo (12 meses) estos procedimientos disminuyen los síntomas y el porcentaje de uso de medicamentos (IBP), pero cerca de 50% de los enfermos requieren continuar con tratamiento médico, estos resultados están basados en series de casos con muestras pequeñas, no existen tratamientos comparativos ni resultados a largo plazo.^{327,328}

4. En nuestro medio no hay factibilidad para la realización de estos tratamientos, el costo-beneficio no justifica su aplicación y solamente quedarían restringidos para protocolos de investigación bien estructurados en centros de referencia.³²⁹

El grupo concluyó que las opciones de manejo endoscópico dirigidas a mejorar la ERGE tienen un efecto incierto y sus resultados son inconsistentes. (Nivel de Evidencia 3, Grado de Recomendación C).

¿Cuál es la utilidad de la funduplicatura en los enfermos con Manifestaciones extraesofágicas y atípicas?

En este tipo de pacientes, la cirugía es una alternativa válida, cuando se demuestra que los síntomas son debidos al reflujo y especialmente si el paciente ha respondido al tratamiento con inhibidores del ácido, la funduplicatura puede resolver el problema entre 35 y 70% de los casos.³³⁰

1. En el manejo de este tipo de pacientes, es indispensable hacer un protocolo de estudio más completo, que incluya la pHmetría de 24 horas y un estudio manométrico, con el objeto de demostrar que los síntomas son debidos al reflujo.

2. Los síntomas laríngeos pueden requerir mayor tiempo para resolverse después de la cirugía que los síntomas esofágicos, pero el rango de respuesta es de 60 a 70%. Se consideran no candidatos a cirugía, aquellos pacientes que no responden al tratamiento médico (IBP) o que tienen cambios laríngeos o pulmonares estructurales.^{331, 332}

El grupo concluyó que las opciones tanto médicas como quirúrgicas dirigidas a mejorar los síndromes extraesofágicos asociados al reflujo como la tos, laringitis y el asma tienen un efecto incierto y sus resultados son inconsistentes. (Nivel de Evidencia 3, Grado de Recomendación C).

Manejo quirúrgico de la ERGE

¿Existe un tratamiento estándar de oro de la enfermedad por reflujo gastroesofágico?

Una regla de oro es un modelo de mayor excelencia o perfección, en la medicina, se refiere a un tratamiento ideal o procedimiento que es definitivo y curativo, con perfecta a corto y resultado a largo plazo. El tratamiento médico con inhibidores de la bomba de protones (IBP) es de 80% a 90% eficaz en el control a largo plazo de los síntomas de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). Sin embargo, el 10% a 20% de los pacientes son refractarios a esta terapia costosa y extensa.^{333,334} El tratamiento quirúrgico para la ERGE actual crea un vólvulo gástrico obligados, que también podrá ser del 80% al 90% de efectividad en el control de los síntomas, pero puede^{333,335,336} producir síntomas nuevos y no siempre transitorios.

Como en toda cirugía de hernia, la cirugía de la ERGE tiene una tendencia a interrumpir, fomentada por el ambiente de transición entre el tórax y el abdomen, lo que resulta en la degradación de la reparación quirúrgica, el regreso del estómago herniado a su estado, y la reaparición de ERGE. A partir de entonces, la reintervención produce resultados más pobres de manera exponencial con cada cirugía sucesiva, que culminaron en un problema irreparable. Por otra parte, la cirugía de ERGE es irreversible, y si mal prescrito o realizado, se convierte en una enfermedad por sí misma. Por lo tanto, ni las terapias médicas ni quirúrgicas son definitivos, perfectas, o apropiadas para todos los pacientes, sino que son las terapias estándar para la comparación, pero no estándares de oro.

La cirugía laparoscópica para la ERGE ha sido incorrectamente caracterizada como la terapia estándar de oro.³³⁷⁻³⁴⁸ Después de las primeras reportadas en 1991,³⁴⁹ fue adoptada rápidamente e indiscriminadamente utilizada en un amplio espectro de pacientes que se creía, con razón incorrectamente, que tenían ERGE. Las lecciones aprendidas previamente de la cirugía abierta fueron ignoradas, olvidadas o no reconocidas, sólo para ser dolorosamente reaprendidas a expensas de los pacientes, la reputación profesional de los médicos, y el estado de la cirugía de la ERGE.³⁵⁰⁻³⁵² La disminución del uso de la cirugía para ERGE³⁵³ es evidencia de un fin al frenesí de la cirugía laparoscópica y devolver un uso apropiado de ambas cirugía abierta y laparoscópica en el tratamiento de la ERGE.

Reconociendo que ninguna terapia actual es un estándar de oro, una exploración ordenada de la definición, fisiopatología, historia natural, y el diagnóstico e investigación de ERGE, además de una revisión de las técnicas quirúrgicas, cuidados postoperatorios, consideraciones especiales, y los resultados quirúrgicos, son necesarias para dilucidar las indicaciones de la cirugía y gestión de la ERGE.

Investigaciones

El esofagograma con bario preoperatorio se ha descuidado, mal utilizado, y en algunos casos abandonado, con el advenimiento de las modernas investigaciones de la ERGE. No obstante, prevé información valiosa sobre la mucosa, complicaciones del esófago, el reflujo de contenido gástrico, la barrera de reflujo y función del esófago.³⁵⁸ Conviene, siempre que sea posible, que se solicite por el cirujano y realizado por un radiólogo con experiencia en la evaluación preoperatoria de la ERGE y que sea miembro del tratamiento multidisciplinario equipo.

Si la disfagia es el síntoma predominante y el diagnóstico es que se trate, el examen debe comenzar como un esofagograma de bario. Si no, la primera fase del esofagograma de bario es el examen en posición vertical con contraste de aire. Destinados a evaluar mucosa esofágica por esofagitis, que es más importante, una excelente evaluación de longitud del esófago y por ende útiles en el diagnóstico de esófago corto. La segunda fase es un examen de la motilidad, realizado con cinco tragos secuenciales separadas al menos 30 segundos y vídeo grabado. La tercera fase es la distensión de contraste simple, que identifica las pequeñas hernias hiatales reducibles, estenosis sutiles, anillos, y otras anomalías del contorno del esófago. La cuarta fase implica provocación de medidas para determinar el reflujo. La quinta fase es un examen de alimentos sólidos, utilizando, por ejemplo, un comprimido de bario o malvavisco recubiertos de bario para identificar las áreas de la obstrucción. La fase final consiste en el examen orofaríngeo, pero esto no es crítico en los pacientes que tienen ERGE sin disfagia cervical. El informe debe describir esofagograma de bario cada elemento del examen:

1. Evaluación del vaciamiento los pacientes con disfagia (con temporizador en el esofagograma de bario)
2. Evaluación de la mucosa.
3. Evaluación de la longitud del esófago
4. Evaluación de la motilidad esofágica
5. Presencia y tipo de hernia hiatal
6. Reductibilidad de hernia hiatal en posición vertical
7. Identificación de reflujo, incluyendo maniobra, la altura del reflujo, y el tiempo del aclaramiento del reflujo
8. La presencia de estenosis o anillo

La manometría esofágica excluye trastornos de la motilidad insospechados o trastornos que se hacen pasar por ERGE, confirma la peristálsis esofágica adecuada para la cirugía de la ERGE, y cuantifica la presión preoperatoria en descanso y la relajación de la parte baja esfínter esofágico para su comparación posterior. La manometría de alta resolución está sustituyendo a la manometría convencional, ya que proporciona una representación espacial mejorada y dinámica del cuerpo esofágico y la barrera de reflujo. Aísla el hiato esofágico el esfínter esofágico inferior (EEI), aumentando la comprensión de la ERGE y facilitar la decisión del tratamiento de la cirugía moderna.³⁵⁹ Para la ERGE, la manometría de alta resolución es muy valiosa y muy recomendable.

Si se sospechan anomalías en el vaciado gástrico por los antecedentes o las investigaciones, estudios de del vaciamiento gástrico con radionúcleotidos deben realizarse.

Tratamiento quirúrgico:

El tratamiento quirúrgico para la ERGE se ha perfeccionado y mejorado desde el inicio de la técnica de Nissen en 1956, destaca el último avance que se realizó en 1991 con la primera cirugía antirreflujo en el mundo, por vía laparoscópica. La cirugía antirreflujo es una excelente opción en la terapéutica de ERGE sobre todo si se apoyan en una adecuada evaluación y preparación preoperatoria.

La cirugía antirreflujo es un procedimiento quirúrgico electivo, por lo que, las condiciones generales del paciente deben ser óptimas, para buscar en lo posible los resultados deseados, con una buena evaluación preoperatoria semejante para toda intervención quirúrgica y conocer el estado anatómico y funcional de la unión esófago gástrica.

Para definir que técnica que debe emplearse y hasta cierto punto predecir los resultados, el cirujano debe conocer los siguientes factores:

- a.- Si la función esofágica es adecuada o tiene algún trastorno motor.
- b.- El tamaño y tipo de hernia
- c.- El grado de esofagitis y si presenta alguna o varias complicaciones, como estenosis, úlceras esofágicas, esófago corto o la presencia de esófago de Barrett con o sin displasia.
- d.- Si hay enfermedad agregada del tubo digestivo superior como úlcera gástrica o duodenal o patología extra esofágica como litiasis vesicular u otra que amerite tratamiento quirúrgico simultáneo.
- e.- Evaluación rutinaria de toda intervención quirúrgica del estado general del paciente, con las medidas preventivas que se requieran.

No se recomienda la profilaxis con antibióticos, sólo continuar con el tratamiento para la esofagitis por reflujo, de acuerdo al grado de esofagitis previo del paciente.

Los objetivos de la cirugía para la ERGE son: Evitar el reflujo y prevenir la progresión de la enfermedad a largo plazo, lograr una mínima morbilidad y una restitución anatómica. Esto se logra con una restitución del esófago distal en su posición intrabdominal, con el cierre del hiato esofágico y un mecanismo antirreflujo.

Las técnicas más utilizadas son la de Nissen y las funduplicaturas parciales:

1.- La funduplicatura completa de 360° o técnica de Nissen y modificada por Rosseti, consiste en pasar el fondo del estómago por detrás del esófago para rodearlo, evitando que el esófago quede rotado o apretado, para lo cual se efectúa una movilización adecuada del fondo gástrico con sección de vasos cortos, maniobra, no del todo aceptada ni realizada por todos los cirujanos, además se feruliza el esófago, con una sonda intraluminal de 16 a 20 mm. de diámetro, sobre

la cual se sutura el estómago alrededor del esófago, en una extensión de 2 cm. Y dejando un esófago intrabdominal de 4 cm.

2.- Funduplicaturas parciales o de 240, 260 hasta 270°, tipo Toupet, y en nuestro país la técnica de Guarner; en esta técnica se pasa el fondo del estómago por detrás del esófago y fijándolo a los haces del pilar derecho del diafragma y a los lados del esófago, para evitar que la funduplicatura se rote o deslice, en esta técnica no es necesario la maniobra de la sección de los vasos cortos o de ferulizar el esófago con sondas de grueso calibre; cuando la función motora del esófago no es adecuada esta técnica tiene preferencia.

La vía laparoscópica para la cirugía antirreflujo constituye la mejor opción, más aun cuando es realizada por un cirujano experto. La cirugía a cielo abierto es recomendable cuando existen limitaciones como falta de experiencia del cirujano, no adecuada disponibilidad de equipo, cirugías múltiples de abdomen, cirugía previa antirreflujo, obesidad mórbida, accidente transoperatorio en la cirugía laparoscópica o en patología compleja como en esófago corto, estenosis esofágica o grandes hernias hiatales, aunque en centros hospitalarios de concentración, con cirujanos calificados, pueden realizar procedimientos complejos por laparoscópica incluso con resección esofágica o en esófago corto en donde se utiliza la técnica de Nissen-Collis, con una elongación del esófago con un tubo gástrico y una funduplicatura.

Existen otras técnicas como la Técnica de Hil, en donde se fija en la curvatura menor sobre la unión esófago gástrica al ligamento arcuato, la técnica de Dor, que es una hemifunduplicatura anterior, o cuando se emplea la vía transtorácica, la de

Belsey Mark IV, todas ellas pueden realizarse a cielo abierto o por laparoscopia.

Los resultados de la cirugía a cielo abierto o por laparoscopia son buenos a 5 años en un 96 %, sólo el 3.5 % de los pacientes no quedan satisfechos, y el 14 % continúa tomando medicamentos antisecretores a largo plazo. Lundell, comparó los resultados de cirugía con omeprazol a largo plazo con ventajas para la cirugía.

Las complicaciones transoperatorias más frecuentes son: perforación gástrica o esofágica, lesión de hígado o bazo con un porcentaje menor 1 %, neumotórax 2%, que generalmente no requiere de manejo adicional sólo que el anestesiólogo practique una insuflación forzada cuando se retire el neumoperitoneo del abdomen y otras menores como enfisema subcutáneo que sólo requiere vigilancia. Existen otras posibles complicaciones de menor frecuencia dadas por la técnica laparoscópica en sí, como las causadas por el uso del CO₂ en el neumoperitoneo, al empleo del electrocauterio y a las punciones ciegas con la aguja de Verres. La mortalidad quirúrgica por vía laparoscópica es de 0.2 %. La morbilidad más frecuente en el postoperatorio es la disfagia transitoria hasta 20 %, y persistente sólo 7 % que pueden requerir de dilataciones, flatulencia en 15 %, diarrea hasta 15 % que se relaciona al cambio de dieta o al daño inadvertido de los vagos. La recurrencia del reflujo a los 5 años es de 5.4 %, la mayoría de fácil control.

TÉCNICA QUIRÚRGICA

La cirugía para la ERGE reconstruye los tres componentes de la barrera de reflujo. Esto requiere tres pasos para hacer frente a cada componente principal.

Restauración del esófago intra-abdominal

Independientemente del enfoque, el primer paso comienza con la disección del hiatoesofágico, que, indirectamente, moviliza el esófago distal, la unión gastroesofágica, y fundus gástrico. La disección de hiato permite entonces la movilización del esófago intratorácico en el mediastino posterior, por lo menos al nivel de las venas pulmonares inferiores. En muchos pacientes, esto es suficiente para restaurar una longitud adecuada del esófago intraabdominal. Sin embargo, en ciertos pacientes, como aquellos que tienen el diagnóstico muy controvertido de esófago corto, esta disección por sí sola es insuficiente.

El esófago corto debe ser diagnosticado preoperatoriamente.³⁶⁰ Se sospecha en pacientes que tienen una historia de estenosis péptica o dilatación esofágica repetida, esófago de Barrett de segmento largo segmento, hernia hiatal tipo I (deslizamiento) de más de 4 cm longitud, hernia hiatal tipo III (deslizamiento, paraesofágica gigante), o hernia de hiato no reductible en el esofagograma de bario con contraste de aire en posición vertical.

En estos pacientes, la longitud adecuada intra-abdominal se obtiene mediante la adición de una gastroplastía de Collis. Este procedimiento comienza con la disección de la almohadilla de grasa del esófago, que selectivamente vagotomiza el segmento de la gastroplastía. Un tubo de estómago de 3 a 6 cm de longitud se construye a lo largo de su curvatura menor utilizando grapadoras quirúrgicas.

Con la adopción de la laparoscopia, el alargamiento del esófago se ha convertido en un simple gastroplastía en cuña, debido a las dificultades técnicas presentadas por laparoscopia y falta de comprensión de los principios de la construcción de una gastroplastía de Collis. Como era de esperar, la producción de ácido gástrico en este segmento sin preparación perpetúa la ERGE.

La falla en restaurar la longitud adecuada del esófago intra-abdominal produce una reparación bajo una tensión que finalmente se producirá un error. En los pacientes en los que la cirugía para la ERGE falla, la revisión del informe operatorio puede identificar la restauración inadecuada del esófago intra-abdominal como una razón para el fracaso de la cirugía inicial.

Reconstrucción del esfínter extrínseco

El hiato esofágico, que sirve como el esfínter extrínseco, se compone de un pilar derecho y un izquierdo y derivados de la crura derecha del diafragma (fig.6).

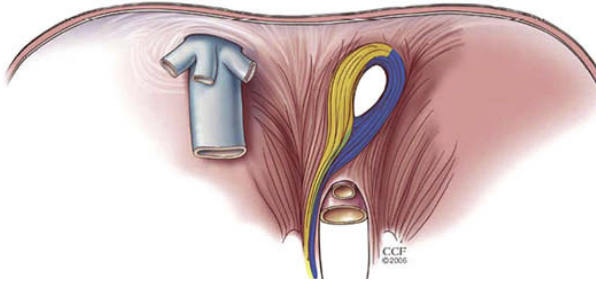
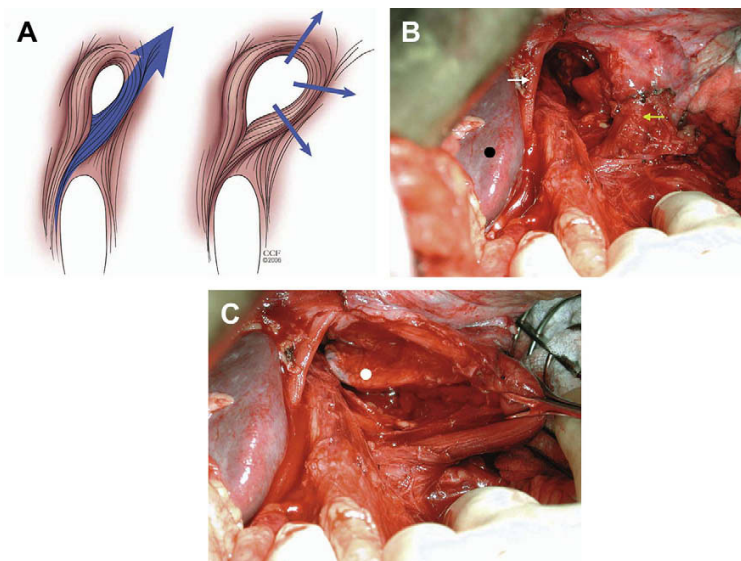


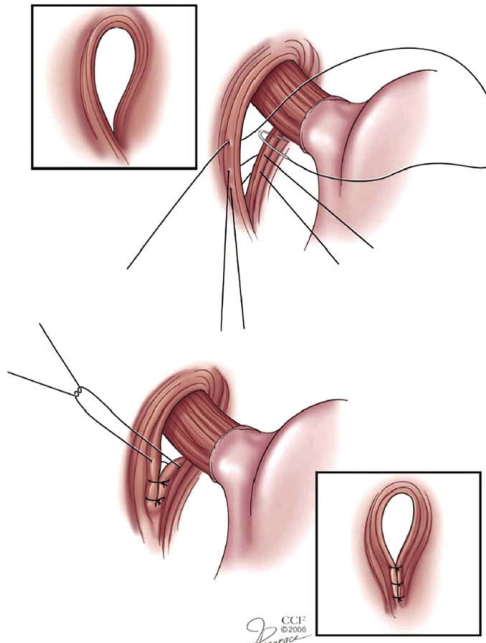
Fig. 6. Hiato Esofágico. El hiato esofágico se encuentra a la izquierda del cava inferior del paciente y encima y a la derecha de la aorta. Se origina en el pilar derecho del diafragma y se compone de un pilar derecho e izquierdo. El pilar derecho del hiato esofágico es casi vertical y yace sobre las vértebras, y el pilar izquierdo es un poco semicircular y largo y no tiene soporte subyacente. (Cortesía de la Fundación Clínica de Cleveland, Cleveland, Ohio.)

La herniación progresiva del estómago hacia el mediastino posterior resulta en un cambio mínimo del pilar derecho, sino la reverencia y la elongación posterior del pilar izquierdo (Fig. 7).



La figura. 7 El pilar izquierdo. (A las fuerzas) abdominal (flecha azul grande) que actúa sobre el pilar izquierdo. Estas fuerzas estiran y alargan el pilar izquierdo y desplazan hacia la izquierda y posterior (pequeñas flechas azules). (Cortesía de la Fundación Clínica de Cleveland, Cleveland, Ohio.) (B) Fotografía intraoperatoria del hiato esofágico disecado. El esófago se ve entre los dedos del cirujano. Un punto negro se ha colocado en el lóbulo caudado del hígado. El pilar derecho (flecha izquierda) es de longitud normal. El pilar izquierdo (flecha derecha) se estira y se deforma. (C) La longitud real de este pilar izquierdo se muestra a través de la tracción lateral de luz. Izquierda pulmonar (punto blanco) se observa en esta disección.

El cierre con sutura del hiato esofágico, es aproximarlo su tamaño normal es la esencia de la reconstrucción de hiato. Sutura profunda en cada pilar, y es espaciado en el pilar izquierdo, constituye la reconstrucción estándar (Fig. 8).



La figura. 8. Reconstrucción normal del hiato esofágico. Se colocan suturas absorbibles con mordeduras profundas en cada pilar, evitando la vena cava inferior a la derecha del paciente y de la aorta en la izquierda del paciente. Un número suficiente de puntos de sutura se colocan para devolver el hiato a su tamaño original, normal. Las suturas se atan, para completar la reconstrucción. (Cortesía de la Fundación Clínica de Cleveland, Cleveland, Ohio.)

Para los hiatos gravemente afectados, requiere una reconstrucción compleja. El pilar izquierdo se pliega para normalizar la longitud crural, lo que permite una reconstrucción estándar de hiato (Fig. 9).

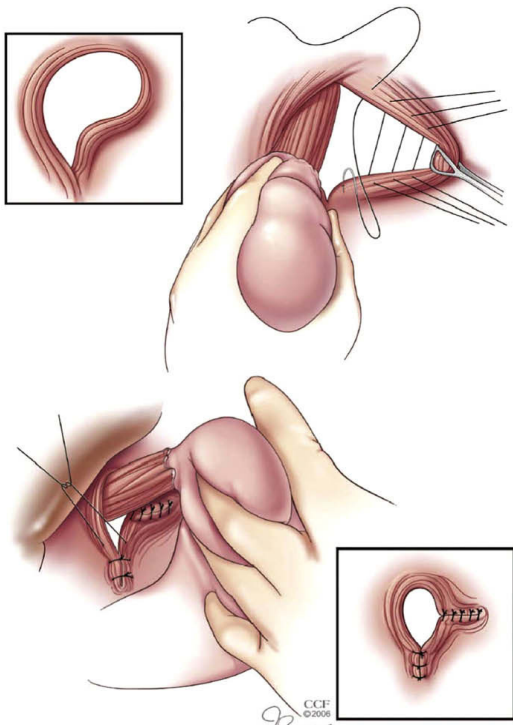


Fig. 9 Reconstrucción compleja del hiato con graves trastornos. (Cortesía de la Fundación Clínica de Cleveland, Cleveland, Ohio.)

La importancia de la reconstrucción del hiato no fue apreciada en los primeros años de experiencia laparoscópica.³⁴⁹ La hernia hiatal recurrente fue inicialmente la causa más común de la falla de la ERGE por laparoscopia.³⁶¹ Los intentos de resolver este problema se apoyan en reforzar el hiato con una malla protésica. Esta estrategia presenta tres problemas: (1) En que trata al hiato como un agujero que se debe cubrir, haciendo caso omiso de su función en la barrera de reflujo, (2) no tiene en cuenta la naturaleza dinámica de la barrera de reflujo, dando lugar a la complicación desastrosa de la erosión de la malla en el tracto gastrointestinal y (3) Obstruye si se aplica inadecuadamente. Oelschlager y cols.³⁶² informó que el uso de malla biosintética para reforzar la reconstrucción del hiato redujo la recurrencia de reparación de hernia tipo III hernia de hiato de 24% a 9% a los 6 meses postoperatoriamente. La forma en que este estudio se llevó a cabo y los análisis realizados plantean la cuestión de si las tasas de recurrencia eran diferentes.³⁶³

Refuerzo del esfínter interno.

El paso más problemático operador dependiente de la ERGE, llevado a cabo de manera variable, es la cirugía de funduplicatura para el refuerzo del esfínter esofágico inferior. El primer paso antes de tratar de restaurar y reconstruir, es reforzar el esfínter esofágico inferior artificial con lo cual produce un vólvulo del fundus gástrico. Por lo general en América del Norte, se trata de la división de vasos gástricos cortos y una funduplicatura de 360 grados (Nissen) (Fig. 10). Aunque controvertido y se cita como una causa de la disfagia postoperatoria,³⁶⁴ para los cirujanos, la construcción de una funduplicatura sin división de vasos gástricos cortos (modificación Rossetti) puede producir resultados similares a los reportados con la división de éstos.³⁶⁵ Del mismo modo, el acuerdo sobre el alcance de la funduplicatura no se ha logrado. Algunos cirujanos, sobre todo fuera de los Estados Unidos, han favorecido a la funduplicatura parcial de 270 grados, citando menos disfagia, menos síntomas postprandiales funduplicatura y reflujo similares al control en comparación con funduplicatura total. En los Estados Unidos, la opinión general es funduplicatura total que proporciona un mejor control del reflujo pero con síntomas transitorios. Los expertos también están en desacuerdo sobre la práctica de hacer coincidir la motilidad esofágica en la medida de la funduplicatura, reservando funduplicatura parcial para los pacientes que tienen la motilidad "pobre". Sin embargo, en todo menos en el esófago aperistáltico, una funduplicatura total construida correctamente es bien tolerada. Los debates continúan, sino que ilustran cómo estas cuestiones cirujano a cargo y subjetiva esta parte de la operación se puede.

Componentes de la funduplicatura (longitud, soltura, flacidez, la posición y medida de la funduplicatura) debe ser meticulosamente, precisamente y en repetidas ocasiones construida a pesar de las dimensiones variables anatómicas del estómago. El potencial de error y problemas postfunduplicación es enorme (Figs. 10).

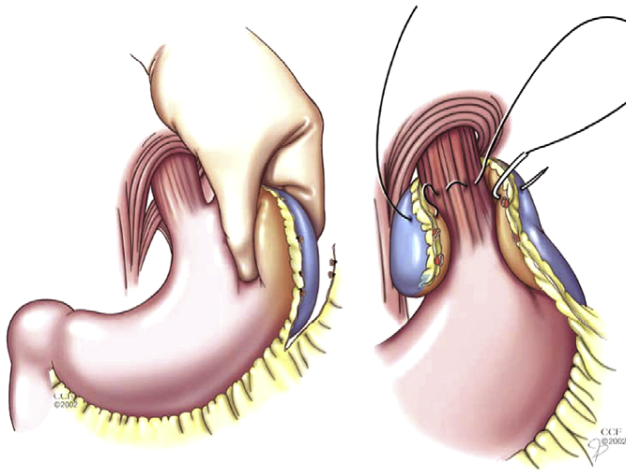


Fig. 10 Funduplicatura Nissen. La división de los vasos cortos es recomendable para facilitar la funduplicatura. El fundus gástrico se pasa por detrás del esófago que yace sobre el lado derecho del paciente. Es crucial mantener la correcta orientación del estómago. Las suturas se pasan a través la curva de mayor del fundus gástrico hacia la derecha, a través de la muscular anterior propia del esófago, y finalmente por la curvatura de mayor del lado derecho hacia la izquierda fundus. Tres puntos de sutura se utilizan generalmente para la construcción de una funduplicatura de 2 cm de longitud. (Cortesía de la Fundación Clínica de Cleveland, Cleveland, Ohio.)

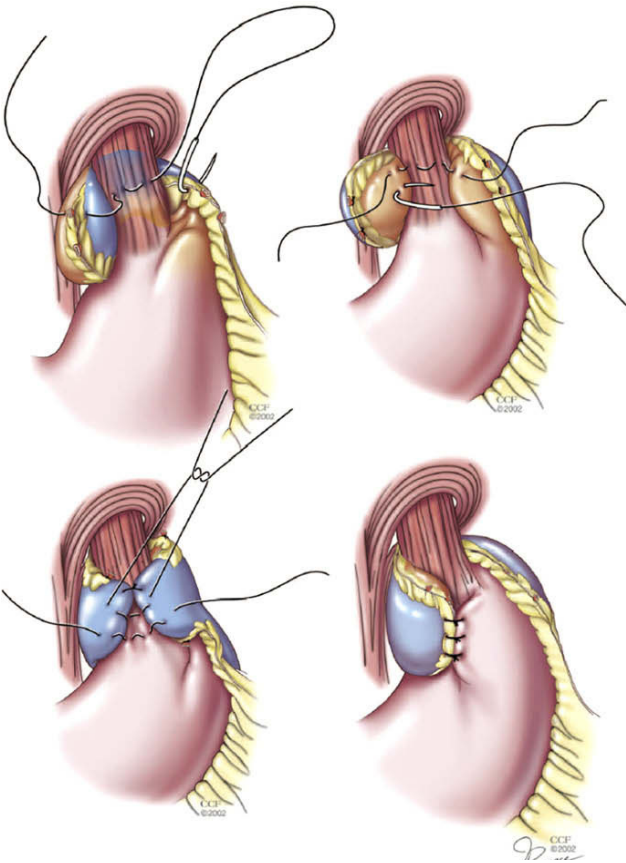


Fig. 10. Algunos errores de la funduplicatura. La funduplicatura torcida se produce cuando el fondo gástrico se le permite girar, ya que pasa por detrás del esófago (parte superior izquierda). La funduplicatura apretada se produce mediante la colocación de sutura dentro de los límites curva mayor del fondo gástrico (superior derecha). Deslizamiento de la funduplicatura se produce en dos casos: (1) la unión gastroesofágica anterior no se borra de la almohadilla de grasa esofagogástrica y la funduplicatura es inadvertidamente construida sobre la estómago proximal, o (2) la funduplicatura no está anclado a la pared anterior de esófago, permitiendo que la funduplicatura se deslice (abajo izquierda). Múltiples errores se pueden producir, como ajustada, funduplicatura deslizada (abajo derecha). (Cortesía de la Cleveland Fundación Clínica Cleveland, Ohio.)

Características especiales de los cuidados postoperatorios

Los vómitos en el postoperatorio inmediato y los factores estresantes en cavidad abdominal, tales como el aumento de peso, se han asociado con el fracaso de la cirugía de la ERGE.^{366,367} La prevención con la terapia antiemética y el manejo agresivo de los vómitos en la sala de operaciones es necesaria para reducir al mínimo el fallo temprano. En cuanto a los factores de estrés abdominal, en la laparoscopia es una espada de doble filo. Idealmente en el postoperatorio inmediato y el regreso al trabajo tempranamente aumentan la posibilidad de factores de estrés abdominal. Los pacientes, especialmente aquellos que tienen trabajos que requieren levantar objetos pesados, deben ser prevenidos y volver quizá a trabajar más tarde si los factores de estrés abdominal no se pueden evitar. La dieta postoperatoria es normalmente líquida y alimentos blandos en las primeras semanas de recuperación. La disfagia es un hecho común, y los pacientes deben ser advertidos que esta se espera sea problema e informarle que debe comer despacio, masticar bien y tragar con cuidado. Este problema suele ser transitorio, y la dilatación precoz es innecesaria y puede perturbar la reparación.

Resultados

La evaluación de los resultados de la terapia para la ERGE debe ser impulsada por su definición y efectos en el estilo de vida. Por lo tanto, control de los síntomas, la inversión y la prevención de la lesión de la mucosa, la prevención del reflujo gastroesofágico, y el impacto del tratamiento sobre el estilo de vida deben ser evaluados. Para determinar la mejor indicación basada en la evidencia para la cirugía, es necesario un estudio aleatorizado para comparar los resultados de los pacientes similares tratados médicamente y quirúrgicamente.

Los ensayos aleatorios

Un estudio controlado aleatorizado reportados por Spechler y cols³⁶⁸ pueden ser desestimado al día hoy, ya que comparó la cirugía con tratamiento médico con bloqueador de H₂. Sin embargo, proporciona una excelente imagen de los resultados de la cirugía. El seguimiento a una media de 10,6 años, mostró que el 63% de los pacientes tratados quirúrgicamente estaban tomando medicamento antirreflujo, en comparación con el 92% de los pacientes tratados médicamente. Control de los síntomas con medicamento no fue diferente entre los grupos, pero, el control de los síntomas sin medicación fue significativamente peor en los pacientes quirúrgicos. No se observaron diferencias entre los grupos en el grado de esofagitis, la frecuencia de tratamiento de la estenosis esofágica, con posterioridad a la cirugía, la calidad de vida (SF-36), y la satisfacción general con la terapia. Para el grupo quirúrgico, 16% requirió al menos una nueva intervención quirúrgica y tratamiento de 14% de la estenosis esofágica. Los autores concluyeron que la cirugía "antirreflujo" no debe ser aconsejada con la expectativa de que el paciente con ERGE ya no necesita tomar medicamento antisecretores".³⁶⁸ Dado que este estudio se llevó a cabo a finales de 1990, más la terapia médica efectiva está disponible desde entonces, no puede decirse para la cirugía.

Lundell y cols³³³ llevó a cabo un estudio aleatorizado que compara la cirugía con terapia con IBP para la ERGE. El fracaso del tratamiento fue el resultado medido y fue definido como (1) Pirosis moderada a grave o la regurgitación ácida en los 7 días antes de la evaluación, (2) al menos grado 2 de esofagitis, (3) disfagia moderada o severa u odinofagia en combinación con pirosis de intensidad leve o regurgitación de más de 3 meses después de la operación, o (4) reintervención o IBP que requiere más de 8 semanas para el control de los síntomas o solicitud de la cirugía por el médico o el paciente. Significativamente más fallas en el tratamiento se produjeron en el grupo médico, sin embargo, con aumento de la dosis de IBP esta diferenciación se convirtió en no significativa. La calidad de vida era similar y dentro del rango normal para ambas terapias.

En un estudio de la funduplicatura de Nissen y la terapia con IBP, Mehta y cols³⁶⁹ aleatorizaron 91 pacientes a cirugía y 92 a terapia con IBP optimizada (dosis ajustada al suprimir los síntomas). A los 12 meses, los asignados a la terapia con IBP se les ofreció la cirugía; 54 la tuvieron (grupo cruzado) y 38 no la tuvieron. En el grupo quirúrgico, 2 tuvieron reintervención temprana por falla en la cirugía y 4 requirieron dilatación por disfagia en los primeros 3 meses. De los pacientes que se sometieron a la terapia con IBP, el 10% experimentaron efectos secundarios del tratamiento (dolor de cabeza, diarrea, vómitos, dolor abdominal) que requieren alterar terapia, y el 18% necesitaron aumentar la dosis durante el estudio. Los tres grupos tenían importantes mejorías en sus puntuaciones de los síntomas a los 12 meses. El seguimiento a largo plazo (Mediana de 6,9 años, rango de 4.3-8.3 años), los pacientes con cirugía experimentaron mejoría, sin embargo, las puntuaciones de síntomas no fueron diferentes entre los grupos. Los autores concluyeron que "tanto la terapia óptima con IBP y la funduplicatura laparoscópica de Nissen son tratamientos efectivos para la ERGE, sin embargo, la cirugía ofrece beneficios adicionales para aquellos que tienen mejoría parcial sintomática con la terapia de IBP."³⁶⁹

Ensayos no aleatorizados

Una consulta de la base de datos de la Administración de Veteranos identificaron 5064 pacientes que tenían esofagitis erosiva, 542 que presentaban úlceras y estenosis, y 605 que no tenían úlceras y estenosis, pero tenían funduplicatura de Nissen.³⁷⁰ En un seguimiento medio de 4,2 años en los pacientes que presentaron úlcera o estenosis, con cirugía mostraron mejores resultados que los que tenían terapia no quirúrgica, con esofagitis reportó un 46% frente al 56% ($P < .001$), úlceras en el 33% frente al 38% ($P < .05$), y estenosis en el 32% versus 43% ($P < .001$), respectivamente. El significado clínico de estas mejoras estadísticamente significativas es cuestionable. En los pacientes que tenían esofagitis no erosiva que se sometieron a cirugía o terapia no quirúrgica, no se observaron diferencias en la esofagitis (24% contra 25%). Sin embargo, en el grupo quirúrgico que no tenían estenosis o úlceras se presentaron, más disfagia, el 4,6% frente al 2,6% (no se da valor de P), consultas ambulatorias (40 versus 34, $p < .05$), y procedimientos ambulatorios (4,3 frente a 2,7, $P < .01$). No se observaron diferencias en los

pacientes que tenían estenosis úlcera. Repetir la cirugía fue necesario en el 2,3% de los pacientes quirúrgicos que no tenían úlceras y estenosis y en el 5,1% de los que lo hicieron.

La mayoría de las series quirúrgicas de un solo centro informan sobre los resultados de la cirugía laparoscópica para la ERGE se centran sólo en los aspectos subjetivos de control de los síntomas y preguntar la cuestión principal "¿Cómo estás satisfecho con la cirugía?" y "¿Se haría esta operación de nuevo?" La mayoría son pequeñas series con seguimiento corto. A pesar de millones de operaciones, el resultado ha sido reportado en sólo una fracción de 1% de estos pacientes, por lo general a posteriori, de los centros especializados de alto volumen y por los propios cirujanos, ha sido puesta en tela de juicio la validez del análisis y su valor en la evaluación de resultados.

En dos informes se tienen a más de 10 años de seguimiento. Reportando desde un centro que había realizado 1528 operaciones, y Dallemagne col³³⁵ siguieron a 100 pacientes que en 1993 se sometieron a funduplicatura laparoscópica realizada por un experimentado cirujano que había concluido más de 100 operaciones. A los 10 años y entre 90 pacientes (7 pacientes fallecieron, 3 se perdieron durante el seguimiento), 5 presentaron pirosis que requieren terapia, 15 con regurgitación ocasional, 29 tenían disfagia ocasional, y 4 que necesitaban reoperación. En 5 años de seguimiento, un tercio de los pacientes que se sometieron a funduplicatura parcial y ninguno de los que se sometieron a funduplicatura total experimentó una hernia de sus funduplicaturas en el esofagograma con bario.

En un estudio de 10 años o más de seguimiento de 226 de 250 pacientes (21 pacientes habían muerto, 3 fueron perdidos durante el seguimiento), Kelley y cols³³⁶ informó que el 84% tenían de bueno a excelente control de la acidez y el 83% estaban muy satisfechos con el resultado, sin embargo, 21% requirió medicación antirreflujo y el 17% se sometieron a reoperación.

Dos informes han sido publicados de la cirugía de la ERGE en las prácticas basadas en la comunidad. En 45 pacientes sometidos a cirugía para la ERGE abierta seguidos durante una media de 78 meses, Rantanen y cols³⁷¹ informó que el 85% estaban libres o tenían reflujo leve, 31% experimentó disfagia, el 67% flatulencia, distensión abdominal 46%. De los 35 que tenían esofagoscopia, el 37% tenía una funduplicatura defectuosa y el 29% esofagitis erosiva, 13% requirió medicamentos antirreflujo y el 13% estaba previsto de reoperación. Dos pacientes fueron sometidos a reintervención en el período de seguimiento. La frecuencia de la cirugía de la ERGE por seis cirujanos varió desde 0,08 hasta 1,8 operaciones por año.

En 80 pacientes sometidos a cirugía laparoscópica ERGE seguidos durante una media de 20 meses, Vakil y cols³⁷² informó que el 61% estaba satisfecho con su resultado, 32% requirió medicación IBP, el 11% experimentaron la dilatación, el 7% se sometieron a la reoperación, 67% tenían síntomas nuevos, 48% experimentaron gas, 13% la hinchazón, y el 13% disfagia.

Predictores de resultados

Los predictores reportados en los resultados se han obtenido en su mayor parte de una sola institución, con datos retrospectivos. Como era de esperar, existe un desacuerdo considerable entre estos informes. Sin embargo, de acuerdo con la definición quirúrgica propuesta, los síntomas típicos de ERGE acompañada de una respuesta positiva de la pirosis al manejo médico agresivo con la terapia de IBP ha sido reportada como un excelente predictor de éxito en la cirugía antirreflujo.^{373,374} El seguimiento del pH anormal es un factor predictivo de éxito después de cirugía para ERGE.³⁷³

INDICACIONES

Con base en estos resultados, y para evitar fallas del pasado reciente, la cirugía para la ERGE debe utilizarse en pacientes altamente seleccionados para tratar síntomas específicos y revertir o detener los daños documentados y graves a la mucosa como resultado del reflujo anormal del contenido gástrico hacia el esófago. La cirugía para la ERGE se debe considerar sólo si

- (1) un ensayo de un tratamiento médico agresivo usando IBP con aumento de la dosis, las modificaciones en el estilo de vida fallaron
- (2) Daño de la mucosa se ha identificado y cuantificado
- (3) Evidencia de reflujo gastroesofágico anormal
- (4) Un problema reparable encontrado en la barrera antirreflujo.

Control de los síntomas

La pirosis es el principal síntoma como indicación para la cirugía de la ERGE. Existen tres escenarios clínicos típicos:

- (1) La pirosis inicialmente controlada con la terapia con IBP que se ha convertido en refractaria o no está bien controlada a pesar del aumento de la dosis
- (2) La pirosis está bien controlada, pero los efectos secundarios de la terapia con IBP son intolerables
- (3) Volumen de regurgitación a pesar del control eficaz de la pirosis.

La disfagia relacionada con la ERGE en estos escenarios puede no ser tan eficaz el tratarlos con cirugía, pero es una indicación, no obstante. Los médicos deben tener cuidado de los pacientes que presentan síntomas típicos que no responden a la medicación o los que exigen una intervención quirúrgica inmediata para el alivio de los síntomas intolerables, y los que tienen esclerodermia. La edad en sí no debe cambiar estas indicaciones; la necesidad de terapia médica de por vida en pacientes jóvenes que tienen un buen control de los síntomas es una indicación para la cirugía de la ERGE sólo si su duración puede ser garantizada.

Los síntomas atípicos deben estar asociados con los síntomas típicos de ERGE y a la terapia sensible con IBP para considerarla cirugía. Si los síntomas son atípicos, que debe ser demostrado que sean relacionados con la ERGE y respondan a la terapia con IBP o que demuestren ser el resultado del reflujo ácido antes de que la cirugía sea indicada.

Lesion de la mucosa

La esofagitis ulcerativa o recurrente pobremente controlada después de la terapia agresiva con IBP es una indicación de cirugía. Otras causas de la falta de curación, como lesión inducida por medicamentos, deben ser descartadas. La mayoría de las estenosis pueden ser manejadas inicialmente con tratamiento médico y dilatación. En las estenosis con esofagitis, la terapia médica que pierda o recurrente a pesar del tratamiento médico eficaz son las indicaciones para la cirugía. La capacidad de cualquier terapia para revertir completamente el esófago de Barrett o impedir su progresión a cáncer no se ha demostrado, por lo tanto, la cirugía de la ERGE no está indicado en pacientes que tienen ERGE con esófago de Barrett para la prevención del cáncer.

SITUACIONES ESPECIALES

Obesidad

Una parte ignorada pero esencial de la exploración física es medir y registrar el peso, talla y cálculo del índice de masa corporal (IMC). El sobrepeso (IMC 25-29) y los pacientes obesos (IMC 30-34) que tienen ERGE deberían ser aconsejados sobre la pérdida de peso y animados a alcanzar su peso ideal antes de una cirugía. Porque la obesidad y ERGE están relacionados entre sí^{376,377} una pérdida de peso exitosa y sostenida puede eliminar la necesidad de cirugía. Aunque existe controversia sobre el impacto de la obesidad sobre los resultados de la cirugía antirreflujo^{375,377-382} los beneficios para la salud de la pérdida de peso en los pacientes obesos (IMC 35-39) y obesos mórbidos (IMC ≥ 40) que tienen ERGE se debería ser la cirugía de pérdida de peso la operación preferida en estos pacientes.

Acerca del tratamiento quirúrgico de la enfermedad por reflujo gastroesofágico y sus inicios en nuestro país.

En su carta al editor de la revista "Acta Médica" del grupo Ángeles, el Dr. Vicente Guarnier se refiere a la ERGE y su tratamiento quirúrgico:

"La enfermedad por reflujo gastroesofágico pasó, durante siglos, confundida con los conceptos de gastritis o indigestión. A principios del siglo XX un autor americano y un alemán introdujeron el término esofagitis y en 1950 el cirujano inglés Norman Barrett, el de Chronic peptic ulcer of the oesophagus and oesophagitis (Br. J. Surg. 1950; 38:175-182), el concepto de úlcera esofágica en un epitelio metaplásico, que en un principio pensó que su origen era congénito. La cirugía estuvo hasta los años cincuenta encaminada a resolver el problema de la hernia hiatal, más que a entender la razón del reflujo. El cirujano Allison, quien diseñó la técnica torácica para la reparación herniaria, confesó que a los cinco años su operación tenía 50% de recidivas.

Lo que vino a entender los mecanismos del reflujo fue el estudio realizado mediante manometría esofágica: por Fyyke, FE, Code CF y Shlegel JF (The gastroesophageal sphincter in healthy human beings. *Gastroenterology* 1956; 86: 135). La cirugía antirreflujo fue producto de los estudios realizados en pacientes con resección esofagogástrica en los que al subir el esófago al tórax se produce reflujo intenso en 9 de cada 10 casos. Ello fue el comienzo de la funduplicación por Nissen que observó en un paciente al que le había practicado, veinte años antes, una resección esofagogástrica e invaginado el esófago en el estómago, no había experimentado nunca reflujo. Cuando Rudolf Nissen introduce el procedimiento, en el tratamiento de la enfermedad por reflujo lo hace entre la cara anterior y la posterior del fundus, para envolver el esófago (Nissen R, Rosetti M. Die behandlung von hiatusheire und refluxoesophagitis mit gastropexie und funduplicatio. Stuttgart. Geog. *Thieme Verlag Stuttgart* 1959:23-26).

La funduplicación fue introducida por primera vez en México por Guarner y cols. en 1966 con 19 casos operados y todos ellos con manometría pre y postoperatoria. (Guarner V, Ramirez D. J, Medina J). La funduplicación en el tratamiento del reflujo gastroesofágico. *Rev de Gast de Mex* 1966; 31: 57-67). Esta fue la primera vez que la funduplicación era valorada desde el punto de vista manométrico, según consta en la carta enviada por Nissen al autor, y fechada el 30 de diciembre de 1966 y fotocopiada en el libro Guarner V. El esófago normal y patológico. UNAM. México 1983. En 1969 presentaron en la Academia de Medicina nuestra operación "La fundoplastia posterior en el tratamiento del reflujo gastroesofágico, después de un largo estudio experimental –Premio de Cirugía Experimental Fernando Ocaranza 1969– (Guarner V. Martínez N. Ramírez Degollado J: Valoración experimental y clínica de un nuevo procedimiento antirreflujo. *Gaceta Médica de Mex* 1969; 99: 541.

En 1997 nuestro trabajo de ingreso en L'Académie Nationale de Chirurgie de Francia, fue treinta años de experiencia con dicha operación con seguimiento de 1,499 casos producto de casos del CMN, del Hospital "La Raza" y de pacientes privados. (Guarner V. Trente ans d'expérience avec la fundoplastie postérieure dans le traitement du reflux gastro-oesophagien. *Analyse de 1,499 cas. Chirurgie* 1997 ;122 : 443-499).

Capítulo 2.

Objetivos:

Determinar qué tipo de funduplicatura (total o parcial) está asociado a un mejor control de síntomas de reflujo.

Hipótesis

Hipótesis alterna (H1): Habrá diferencia en el control de los síntomas de reflujo entre las técnicas parcial y total de funduplicatura.

Hipótesis nula (H0): No habrá diferencia en el control de síntomas de reflujo entre las técnicas parcial y total de funduplicatura.

Justificación

Existe controversia respecto a la eficacia de la funduplicatura total y la parcial para controlar los síntomas de reflujo ya que no existe una técnica definida como el estándar de oro por lo que el presente estudio está orientado a contribuir en la aclaración de esta controversia.

Materiales y Métodos

Criterios de inclusión: Todos los pacientes operados entre 16 y 70 años de edad operados de funduplicatura laparoscópica en el Hospital Ángeles Lomas en el periodo comprendido entre enero 1 del 2006 a diciembre 31 del 2007.

Criterios de exclusión: Pacientes cuyo médico tratante no autorice su inclusión en el estudio, pacientes con expedientes incompletos, pacientes reoperados de funduplicatura.

Criterios de eliminación: Pacientes que no respondan a la encuesta telefónica.

Material:

Se realizó una encuesta de satisfacción sobre la calidad de vida postfunduplicatura. Pacientes operados en el año 2006 y 2007 se encuestaron vía telefónica sobre el control de los síntomas previos a su cirugía, en caso de ser positivos, la severidad de los mismos de acuerdo a la escala de Visick, disfagia calificada de leve, moderada y severa, el grado de satisfacción con el procedimiento, desde insatisfecho, moderadamente satisfecho y satisfecho, y si habían requerido de algún procedimiento para el control del reflujo.

Métodos

Se realizó un análisis retrospectivo, transversal, comparativo, observacional de 171 pacientes operados de funduplicatura laparoscópica total y parcial del 1 de enero del 2006 a 31 diciembre 2007 en el Hospital Ángeles Lomas. Se recabaron los datos de 171 pacientes de los cuales 116 funduplicaturas totales (67.8%) y 55 funduplicaturas parciales (32.16%) analizando las siguientes variables: Control de los síntomas de reflujo gastroesofágico, Edad, Sexo, Tipo de funduplicatura, calificación en la escala de Visick, disfagia, satisfacción con el procedimiento al que se sometió. Para el seguimiento clínico se realizó una encuesta telefónica mediante una encuesta de satisfacción con el procedimiento y la calidad de vida. Se utilizó una encuesta de 5 preguntas:

Tabla 2. Cuestionario de Control de síntomas de reflujo.

<p>1.- Los síntomas de reflujo que presentaba antes de la cirugía, ¿se le quitaron?</p> <p><input type="checkbox"/> 1: Si (Se contesta automáticamente el inciso 1 de la pregunta 2)</p> <p><input type="checkbox"/> 2: No</p> <p>2.- En caso de que persistan los síntomas ¿qué tan intensos son los síntomas?</p> <p><input type="checkbox"/> 1: Asintomático. Los síntomas que presentaba antes de la cirugía, se eliminaron</p> <p><input type="checkbox"/> 2: Síntomas leves. Los síntomas son controlados fácilmente con dieta</p> <p><input type="checkbox"/> 3: Síntomas moderados. Los síntomas son difíciles de controlar con dieta, pero no tienen impacto en el desempeño en su vida cotidiana.</p> <p><input type="checkbox"/> 4: Síntomas intensos. Los síntomas son difíciles de controlar con dieta, y tienen impacto en el desempeño en su vida cotidiana.</p> <p><input type="checkbox"/> 5: Síntomas severos. Los síntomas son más intensos que antes de la cirugía</p> <p>3.- ¿Tiene actualmente dificultad para deglutir los alimentos?</p> <p><input type="checkbox"/> 0: No</p> <p><input type="checkbox"/> 1: Si</p> <p>¿Cómo describiría esta dificultad para deglutir?</p> <p><input type="checkbox"/> 1Se relaciona a alimentos sólidos, es ocasional (no en todas las comidas), dura unos segundos → se clasificará como: Leve</p> <p><input type="checkbox"/> 2Se relaciona a alimentos sólidos, en todas las comidas y requiere de la ingesta de líquidos para aliviarla → se clasificará como: Moderada</p> <p><input type="checkbox"/> 3Se relaciona incluso con la ingesta de líquidos o los alimentos han permanecido atorados por más de 5 minutos → se clasificará como: Severa</p> <p>4.- ¿Qué grado de satisfacción tiene con la cirugía a la que se sometió para el control del reflujo?</p> <p><input type="checkbox"/> 3: Satisfecho</p> <p><input type="checkbox"/> 2: Medianamente satisfecho</p> <p><input type="checkbox"/> 1: Insatisfecho</p> <p>5.- ¿Fue necesaria una nueva cirugía para controlar los síntomas (reflujo o disfagia) después de la primera operación? 1: Si 2: No</p>

Se interrogó sobre el control de síntomas de reflujo, los cuales, en caso de no haber remitido se clasificaba la persistencia de acuerdo a la escala de Visick en 5 grados (1: Asintomático, 2:Leve, 3:Moderado, 4: Intensos, 5: Severos), la presencia o no de disfagia y en caso de ser positiva se clasifica en 3 grados (1: Leve, 2: Moderada, 3: severa), el grado de satisfacción con el procedimiento quirúrgico al que se sometió en tres grados (1: Insatisfecho, 2:Medianamente satisfecho, 3: Satisfecho), y si requirió de alguna intervención quirúrgica nuevamente en caso de falla del primer procedimiento que es criterio de exclusión para el presente análisis. Estas variables fueron analizadas entre el tipo de funduplicatura total y parcial para identificar la diferencia entre ambos procedimientos con mejores resultados para el control de los síntomas de reflujo.

Capítulo 3.

Resultados y Análisis

Se revisaron 171 expedientes de pacientes operados entre 1 enero del 2006 y el 31 de diciembre 2007 en el Hospital Ángeles Lomas de funduplicatura por laparoscopia de los cuales 55 fueron captados dentro del grupo de funduplicatura parcial y 108 de funduplicatura total, 8 expedientes fueron erróneamente capturados con un diagnóstico distinto por lo que se eliminaron. Predominó el sexo masculino 57.3% (n=94) cuyo promedio de edad fue de 41.9 años (rango 16-70 años), el promedio de edad de las mujeres fue de 42.9 años. Se logró contactar vía telefónica a 72 pacientes y de acuerdo a los criterios de inclusión, exclusión y eliminación, se obtuvo una muestra que correspondió a: 18 pacientes de los 55 de funduplicatura parcial (32.7%) y 54 de los 108 de funduplicatura total (50%).

Se analizaron las siguientes variables: Control de los síntomas de reflujo gastroesofágico, Edad, Sexo, Tipo de funduplicatura, calificación en la escala de Visick, disfagia, satisfacción con el procedimiento al que se sometió.

Durante el análisis de los resultados se cruzaron los datos para relacionar el tipo de funduplicatura con la escala de Visick. El análisis estadístico mediante la prueba de chi cuadrada no demostró diferencias estadísticamente significativas ($p= 0.75$) entre ambas técnicas.(Fig.11)

En la tabla 3y las gráficas de la figura 11se muestran los resultados referentes a los síntomas post-operatorios (Escala de Visick) que presentaron los pacientes de ambos grupos, expresados en porcentajes.

Funduplicatura	Asintomático	Síntomas leves	Síntomas moderados	Síntomas intensos	Síntomas severos
Parcial	61.1%	16.7%	5.6%	11.2%	5.6%
Total	74.1%	13%	3.7%	3.7%	5.6%

Tabla 3. Síntomas post-operatorios (Escala de Visick)

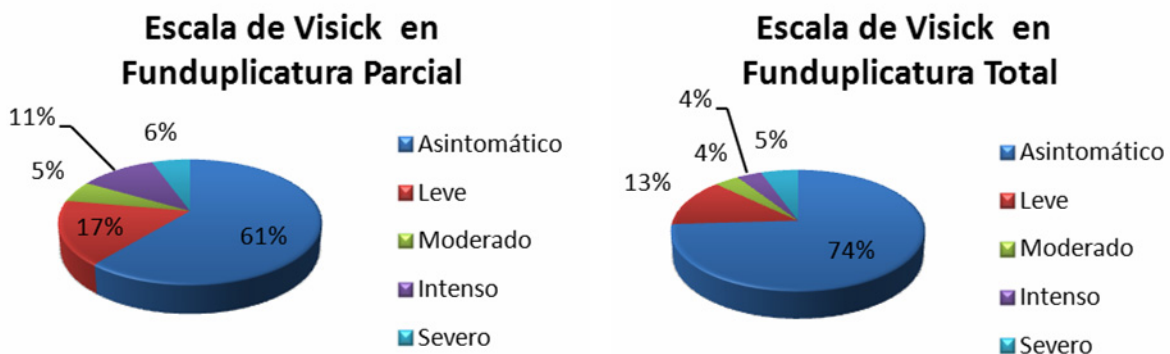
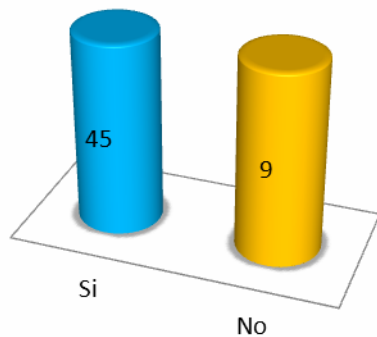


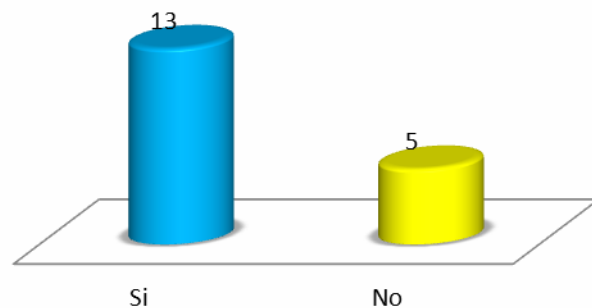
Fig.11

No se encontró diferencia estadísticamente significativa respecto al tipo de funduplicatura y su eficacia para eliminar los síntomas de reflujo previos a la cirugía ya que la cirugía corrigió los síntomas en 45 pacientes (83.3%) en quienes se realizó funduplicatura total y en 13 pacientes (72.2%) en quienes se utilizó técnica parcial ($p=0.318$).

Funduplicatura Total y Eliminación de Síntomas



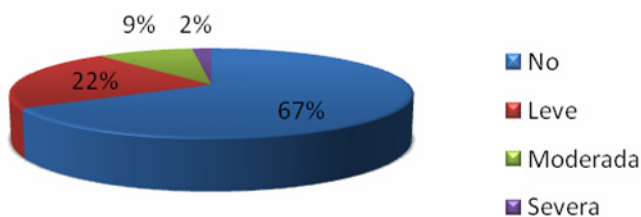
Funduplicatura Parcial y Eliminación de Síntomas



Aunque hubo una tendencia a presentar disfagia con mayor frecuencia en el grupo de funduplicatura total, en nuestro estudio encontramos que no hay diferencia significativa entre el tipo de funduplicatura utilizado (parcial o total) y la presencia de disfagia ya que 18 de los 54 pacientes (33.33%) operados con técnica total la presentaron, mientras que 3 de los 18 pacientes (16.66%) operados con técnica parcial lo hicieron ($p=0.1781$).

El grado de disfagia que presentaron los pacientes de cada grupo se representa en las gráficas de la figura 13.

Funduplicatura Total y Disfagia



Funduplicatura Parcial y Disfagia

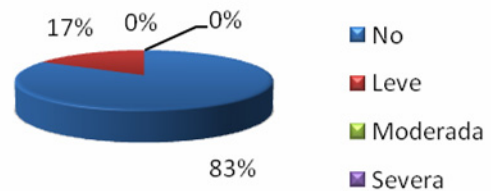


Fig.13

El tipo de funduplicatura y la satisfacción con el procedimiento no presenta diferencia estadísticamente significativa, aunque los pacientes refirieron estar más satisfechos con la funduplicatura total. Fig.14, dicho resultado es directamente proporcional al índice de disfagia reportado en la muestra obtenida en la encuesta vía telefónica ($p=0.332$).

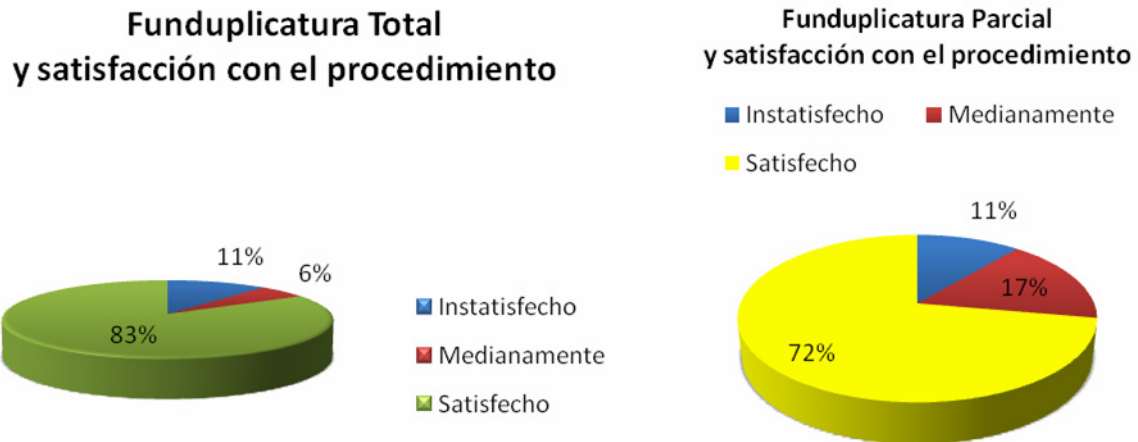


Fig.14

Capítulo 4.

Discusión.

El análisis de los resultados de nuestro trabajo concuerda con lo reportado en la literatura mundial respecto al control de síntomas de reflujo con las técnicas parcial y total de funduplicatura. Ya que no hubo diferencia estadísticamente significativa en cuanto a control de síntomas y presencia de disfagia entre ambos grupos; así como para satisfacción con el procedimiento.

No hubo diferencia estadísticamente significativa en ninguno de los análisis cruzados, al incluir el tipo de funduplicatura y su relación con la escala de Visick. El análisis respecto al tipo de funduplicatura realizado y la resolución de los síntomas de reflujo es similar a lo reportado en la literatura internacional, ya que en nuestro grupo de estudio se encontró mejoría o eliminación de síntomas en pacientes operados por técnicas total y parcial de 83% y 72% respectivamente.

Respecto a la incidencia de disfagia, nuestros resultados concuerdan también con lo reportado en la literatura mundial, en particular, la revisión sistemática de la literatura realizada por Shan y colaboradores³⁸⁴ en la que se incluyeron estudios de 1994 a 2009 y que incluía 6,236 pacientes de los cuales 4,252 pacientes fueron operados con técnica total y 1,984 con técnica parcial, no se encontró diferencia significativa entre ambas técnicas y la incidencia de disfagia; aunque los resultados se inclinan ligeramente a favorecer a la funduplicatura parcial, misma situación encontrada en nuestro grupo (33.33% vs. 16.66%, $p = 0.1781$)

El porcentaje de fracaso para controlar los síntomas de reflujo al analizar ambos grupos en conjunto (total y parcial) fue del 11.1%, lo cual también concuerda con lo reportado en estudios de mayor escala, en particular cuando se cierran los pilares diafragmáticos; lo cual se realizó en todos los pacientes de nuestra serie.

La mayoría de las publicaciones reportan una mejor calidad de vida y un alto nivel de satisfacción después de la funduplicatura laparoscópica, debido a un cambio dramático en la condición clínica preoperatoria de los pacientes.

Dallemagne y cols.³⁸⁵ identificaron tres factores determinantes para el éxito de la funduplicatura laparoscópica, que son: indicación quirúrgica, selección del procedimiento y calidad de la cirugía.

Conclusiones

La enfermedad por reflujo gastroesofágico es una entidad multifactorial en la que están involucrados factores ambientales, anatómicos y de fisiología digestiva que originan complicaciones severas si no son atendidas oportunamente. El paciente debe ser debidamente estudiado con exámenes paraclínicos para elegir el manejo quirúrgico adecuado y la técnica que ofrezca mejores resultados.

La funduplicatura laparoscópica es considerada el tratamiento quirúrgico de elección en el control del reflujo gastroesofágicopatológico, nuestros resultados son comparables a los resultados publicados en la literatura mundial respecto al éxito de la cirugía en relación a las técnicas más comúnmente empleadas.

Sin embargo se sugiere que no debe elegirse una sola técnica como manejo para todos los casos de reflujo patológico, ya que al parecer, los pacientes con alteraciones en la motilidad se benefician en mayor grado con la funduplicatura parcial.

En la actualidad, el abordaje laparoscópico constituye el estándar de oro para el manejo quirúrgico de la enfermedad por reflujo gastroesofágico; la experiencia de este procedimiento y la tendencia mundial hacia la mínima invasión ha generado una exigencia por parte de los pacientes a solicitar para su tratamiento, este recurso ya indispensable en el cirujano actual. Nuestro hospital, constituido desde sus orígenes como un centro moderno de atención médica, quirúrgicamente capacitado para desarrollar cirugía laparoscópica de punta y considerado centro de referencia por la excelencia de los cirujanos que componen el departamento de cirugía, contribuye a que este tipo de análisis pueda ser realizado y que en el futuro genere opinión y tendencia confiable sobre el manejo quirúrgico.

Capítulo 5.

Bibliografía

1. Revicki DA, Wood M, Maton PM, Sorensen S. The impact of gastroesophageal reflux disease on health related quality of life. *Am J Med* 1998; 104: 252-258.
2. Anonymous. Herthburn across America: A Gallup Organization national survey, Princeton, NJ: Gallup Organization, 1988.
3. Wienbeck M, Barnet J. Epidemiology of reflux disease and reflux esophagitis. *Scand J Gastroenterol Supl.* 1989; 156: 7-13.
4. Klauser AG, Schindlbeck NE, Miller-Lissner SA. Symptoms in gastroesophageal reflux disease. *Lancet* 1990; 335: 205-208.
5. Johnsson F, Roth Y, Damgaard-Pedersen NE et al. Cimetidine improves GERD symptoms in patients selected by a validated GERD questionnaire. *Aliment Pharmacol Ther* 1993; 7: 81-86.
6. Carlsson R, Dent J, Bolling-Sternvald E, Johnsson F et al. The usefulness of a structured questionnaire in the assessment of symptomatic gastroesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 1023-1029.
7. Achem SR, Kolts BE, MacMath T, et al. Effects of omeprazole versus placebo in treatment of noncardiac chest pain and gastroesophageal reflux. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 2138-45.
8. Patterson DJ, Graham DY, Smith JL et al. Natural history of benign esophageal stricture treated by dilatations. *Gastroenterology* 1983; 85: 346.
9. Klinkenberg-Knol EC, Festen HPM, Jansen JB et al. Long-term treatment with omeprazole for refractory reflux esophagitis: Efficacy and safety. *Ann Intern Med* 1994; 121: 161.
10. Cameron AJ, Zinsmeister AR, Ballard DJ, Carney JA. Prevalence of columnar lined (Barrett's) esophagus. Comparison of population-based clinical and autopsy findings. *Gastroenterology* 1990; 99: 918.
11. Vakil N, Van Zanten SV, Kahrilas P, et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1900-20.
12. Sonnenberg A, El-Serag HB. Clinical epidemiology and natural history of gastroesophageal reflux disease. *Yale J Biol Med* 1999; 72: 81-92.
13. El-Serag HB. Time trends of gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 17-26
14. De Vault KR, Castell DO. Update guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 190-200.
15. Guía Práctica Clínica: Manejo del Paciente con Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico. Barcelona: Asociación Española de Gastroenterología; 2001
16. Uscanga L, Nogueira de Rojas JR, Gallardo E, Bernal-Reyes R, González M, Ballesteros AA, Grupo Mexicano para el estudio de la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico. Enfermedad por reflujo gastroesofágico. Resultados del consenso del Grupo Mexicano para el Estudio de la ERGE. Asociación Mexicana de Gastroenterología. *Rev Gastroenterol Mex* 2002; 67(3): 216-23.
17. Cohen H, Moraes-Filho JP, Cafferata ML, et al. Consenso latinoamericano basado en evidencia sobre la enfermedad por reflujo gastroesofágico. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18: 349-68.
18. Dent J, Brun J, Fendrick AM, et al. An evidence-based appraisal of reflux disease management- the Genval Workshop Report. *Gut* 1999; 44(Suppl.2): S1-S16.
19. Armstrong D, Marshall JK, Chiba N, et al. Canadian Consensus Conference on the management of gastroesophageal reflux disease in adults Update 2004. *Can J Gastroenterol* 2005; 19(1): 15-35.
20. Vakil N, Van Zanten VS, Kahrilas P. Definición y Clasificación de Montreal de la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico: Consenso Global Basado en Evidencia. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1900-20.

21. Dent J, Dodds WJ, Friedman RH, et al. Mechanism of gastroesophageal reflux in recumbent asymptomatic human subjects. *J Clin Invest* 1980; 65:256–67.
22. Goyal RK, Rattan S. Genesis of basal sphincter pressure: effect of tetrodotoxin on lower esophageal sphincter pressure in opossum in vivo. *Gastroenterology* 1976; 71:62–7.
23. Kahrilas PJ. Anatomy and physiology of the gastroesophageal junction. *Gastroenterol Clin North Am* 1997;26:467–86.
24. Liu J, Parashar VK, Mittal RK. Asymmetry of lower esophageal sphincter pressure: is it related to the muscle thickness or its shape? *Am J Phys* 1997;272:G1509–17.
25. De Troyer A, Sampson M, Sigrist S, et al. Action of costal and crural parts of the diaphragm on the rib cage in dog. *J Appl Phys* 1982;53:30–9.
26. Altschuler SM, Boyle JT, Nixon TE, et al. Simultaneous reflex inhibition of lower esophageal sphincter and crural diaphragm in cats. *Am J Physiol* 1985;249: G586–91.
27. Pandolfino JE, Kim H, Ghosh SK, et al. High-resolution manometry of the EGJ: an analysis of crural diaphragm function in GERD. *Am J Gastroenterol* 2007;102: 1056–63.
28. Hill LD, Kozarek RA, Kraemer SJ, et al. The gastroesophageal flap valve: in vitro and in vivo observations. *Gastrointest Endosc* 1996;44:541–7.
29. Contractor QQ, Akhtar SS, Contractor TQ. Endoscopic esophagitis and gastroesophageal flap valve. *J Clin Gastroenterol* 1999;28:233–7.
30. Pandolfino JE, Bianchi L, Lee TJ, et al. Esophagogastric junction morphology predicts susceptibility to exercise-induced reflux. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1430–6.
31. Holloway RH, Penagini R, Ireland AC. Criteria for objective definition of transient lower esophageal sphincter relaxation. *Am J Physiol* 1995;268:G128–33.
32. Mittal RK, Holloway RH, Penagini R, et al. Transient lower esophageal sphincter relaxation. *Gastroenterology* 1995;109:601–10.
33. Pandolfino JE, Zhang QG, Ghosh SK, et al. Transient lower esophageal sphincter relaxations and reflux: mechanistic analysis using concurrent fluoroscopy and high-resolution manometry. *Gastroenterology* 2006;131:1725–33.
34. Sifrim D, Holloway R. Transient lower esophageal sphincter relaxations: how many or how harmful? *Am J Gastroenterol* 2001;96:2529–32.
35. Sifrim D, Holloway R, Silny J, et al. Acid, nonacid, and gas reflux in patients with gastroesophageal reflux disease during ambulatory 24-hour pH-impedance recordings. *Gastroenterology* 2001;120:1588–98.
36. Sloan S, Rademaker AW, Kahrilas PJ. Determinants of gastroesophageal junction incompetence: hiatal hernia, lower esophageal sphincter, or both? *Ann Intern Med* 1992;117:977–82.
37. Dent J, Dodds WJ, Hogan WJ, et al. Factors that influence induction of gastroesophageal reflux in normal human subjects. *Dig Dis Sci* 1988;33:270–5.
38. van Herwaarden MA, Samsom M, Smout AJ. Excess gastroesophageal reflux in patients with hiatus hernia is caused by mechanisms other than transient LES relaxations. *Gastroenterology* 2000;119:1439–46.
39. Kahrilas PJ, Lin S, Chen J, et al. The effect of hiatus hernia on gastro-oesophageal junction pressure. *Gut* 1999;44:476–82.
40. Marchand P. The surgery for hiatus hernia: is vagotomy rational? *S Afr Med J* 1970;44:35–9.
41. Kahrilas PJ, Lin S, Manka M, et al. Esophagogastric junction pressure topography after fundoplication. *Surgery* 2000;127:200–8.
42. Liebermann-Meffert D, Allgower M, Schmid P, et al. Muscular equivalent of the lower esophageal sphincter. *Gastroenterology* 1979;76:31–8.
43. Stein HJ, DeMeester TR, Naspetti R, et al. Three-dimensional imaging of the lower esophageal sphincter in gastroesophageal reflux disease. *Ann Surg* 1991;214: 374–83 [discussion: 383–4].
44. Borchardt PJ. Employee productivity and gastroesophageal reflux disease: the payer's viewpoint. *Am J Gastroenterol* 2001;96:S62–3.
45. Gillen P, Keeling P, Byrne PJ, et al. Barrett's oesophagus: pH profile. *Br J Surg* 1987;74:774–6.
46. Karvelis KC, Drane WE, Johnson DA, et al. Barrett esophagus: decreased esophageal clearance shown by radionuclide esophageal scintigraphy. *Radiology* 1987;162:97–9.

47. Kahrilas PJ, Dodds WJ, Hogan WJ. Effect of peristaltic dysfunction on esophageal volume clearance. *Gastroenterology* 1988;94:73–80.
48. Kahrilas PJ, Dodds WJ, Hogan WJ, et al. Esophageal peristaltic dysfunction in peptic esophagitis. *Gastroenterology* 1986;91:897–904.
49. Timmer R, Breumelhof R, Nadorp JH, et al. Oesophageal motility and gastrooesophageal reflux before and after healing of reflux oesophagitis: a study using 24 hour ambulatory pH and pressure monitoring. *Gut* 1994;35:1519–22.
50. Rydberg L, Ruth M, Lundell L. Does oesophageal motor function improve with time after successful antireflux surgery? Results of a prospective, randomized clinical study. *Gut* 1997;41:82–6.
51. Mittal RK, Lange RC, McCallum RW. Identification and mechanism of delayed esophageal acid clearance in subjects with hiatal hernia. *Gastroenterology* 1987;92:130–5.
52. Sloan S, Kahrilas PJ. Impairment of esophageal emptying with hiatal hernia. *Gastroenterology* 1991;100:596–605.
53. Korsten MA, Rosman AS, Fishbein S, et al. Chronic xerostomia increases esophageal acid exposure and is associated with esophageal injury. *Am J Med* 1991; 90:701–6.
54. Kahrilas PJ, Gupta RR. The effect of cigarette smoking on salivation and esophageal acid clearance. *J Lab Clin Med* 1989;114:431–8.
55. Sonnenberg A, Steinkamp U, Weise A, et al. Salivary secretion in reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1982;83:889–95.
56. Konturek JW, Bielanski W, Konturek SJ, et al. Distribution and release of epidermal growth factor in man. *Gut* 1989;30:1194–200.
57. Skoner DP. Growth effects of asthma and asthma therapy. *Curr Opin Pulm Med* 2002;8:45–9.
58. Sarosiek J, Feng T, McCallum RW. The interrelationship between salivary epidermal growth factor and the functional integrity of the esophageal mucosal barrier in the rat. *Am J Med Sci* 1991;302:359–63.
59. Maccini DM, Veit BC. Salivary epidermal growth factor in patients with and without acid peptic disease. *Am J Gastroenterol* 1990;85:1102–4.
60. Rourk RM, Namiot Z, Sarosiek J, et al. Impairment of salivary epidermal growth factor secretory response to esophageal mechanical and chemical stimulation in patients with reflux esophagitis. *Am J Gastroenterol* 1994;89:237–44.
61. Hirschowitz BI, Simmons JL, Johnson LF, et al. Risk factors for esophagitis in extreme acid hypersecretors with and without Zollinger-Ellison syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:220–9.
62. Strader DB, Benjamin SB, Orbuch M, et al. esophageal function and occurrence of Barrett's esophagus in Zollinger-Ellison syndrome. *Digestion* 1995;56:347–56.
63. Coleman S, Hirschowitz B. Studies of gastric acid secretion as a risk factor for esophagitis. *Gastroenterology* 1984;86:A1051.
64. Hirschowitz BI. A critical analysis, with appropriate controls, of gastric acid and pepsin secretion in clinical esophagitis. *Gastroenterology* 1991;101: 1149–58.
65. Koike T, Ohara S, Sekine H, et al. *Helicobacter pylori* infection inhibits reflux esophagitis by inducing atrophic gastritis. *Am J Gastroenterol* 1999;94: 3468–72.
66. Labenz J, Malfertheiner P. *Helicobacter pylori* in gastro-oesophageal reflux disease: causal agent, independent or protective factor? *Gut* 1997;41:277–80.
67. Schwizer W, Thumshirn M, Dent J, et al. *Helicobacter pylori* and symptomatic relapse of gastro-oesophageal reflux disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2001;357:1738–42.
68. O'Connor HJ. Review article: *Helicobacter pylori* and gastro-oesophageal reflux disease-clinical implications and management. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13:117–27.
69. Orlando RC. The pathogenesis of gastroesophageal reflux disease: the relationship between epithelial defense, dysmotility, and acid exposure. *Am J Gastroenterol* 1997;92:3S–5S [discussion: 5S–7S].
70. Oh DS, Hagen JA, Fein M, et al. The impact of reflux composition on mucosal injury and esophageal function. *J Gastrointest Surg* 2006;10:787–96 [discussion: 796–7].
71. Theisen J, Peters JH, Stein HJ. Experimental evidence for mutagenic potential of duodenogastric juice on Barrett's esophagus. *World J Surg* 2003;27:1018–20.

72. Bernstein H, Bernstein C, Payne CM, et al. Bile acids as carcinogens in human gastrointestinal cancers. *Mutat Res* 2005;589:47–65.
73. Ireland AP, Peters JH, Smyrk TC, et al. Gastric juice protects against the development of esophageal adenocarcinoma in the rat. *Ann Surg* 1996;224:358–70 [discussion 370–1].
74. Stanghellini V. Relationship between upper gastrointestinal symptoms and lifestyle, psychosocial factors and comorbidity in the general population: results from the domestic/international gastroenterology surveillance study (DIGEST). *Scand J Gastroenterol Suppl* 1999;231:29–37.
75. Johnson DA, Fennerty MB. Heartburn severity underestimates erosive esophagitis severity in elderly patients with gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2004;126:660–4.
76. Collen MJ, Abdulian JD, Chen YK. Gastroesophageal reflux disease in the elderly: more severe disease that requires aggressive therapy. *Am J Gastroenterol* 1995; 90:1053–7.
77. Achem AC, Achem SR, Stark ME, et al. Failure of esophageal peristalsis in older patients: association with esophageal acid exposure. *Am J Gastroenterol* 2003;98:35–9.
78. Lee J, Anggiansah A, Anggiansah R, et al. Effects of age on the gastroesophageal junction, esophageal motility, and reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:1392–8.
79. Helm JF, Dodds WJ, Pelc LR, et al. Effect of esophageal emptying and saliva on clearance of acid from the esophagus. *N Engl J Med* 1984;310:284–8.
80. Schoeman MN, Holloway RH. Integrity and characteristics of secondary oesophageal peristalsis in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 1995;36:499–504.
81. Dodds WJ, Kahrilas PJ, Dent J, et al. Analysis of spontaneous gastroesophageal reflux and esophageal acid clearance in patients with reflux esophagitis. *J Gastrointest Motil* 1990;2:79.
82. Ren J, Shaker R, Kusano M, et al. Effect of aging on the secondary esophageal peristalsis: presbyesophagus revisited. *Am J Physiol* 1995;268:G772–9.
83. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, et al. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999–2000. *JAMA* 2002;288:1723–7.
84. Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, et al. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2005;54:710–7.
85. Locke GR III, Talley NJ, Fett SL, et al. Risk factors associated with symptoms of gastroesophageal reflux. *Am J Med* 1999;106:642–9.
86. Fisher BL, Pennathur A, Mutnick JL, et al. Obesity correlates with gastroesophageal reflux. *Dig Dis Sci* 1999;44:2290–4.
87. Nilsson M, Lundegardh G, Carling L, et al. Body mass and reflux oesophagitis: anoestrogen-dependent association? *Scand J Gastroenterol* 2002;37:626–30.
88. Diaz-Rubio M, Moreno-Elola-Olaso C, Rey E, et al. Symptoms of gastroesophageal reflux: prevalence, severity, duration and associated factors in a Spanish population. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:95–105.
89. El-Serag HB, Graham DY, Satia JA, et al. Obesity is an independent risk factor for GERD symptoms and erosive esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1243–50.
90. Murray L, Johnston B, Lane A, et al. Relationship between body mass and gastroesophageal reflux symptoms: the Bristol Helicobacter Project. *Int J Epidemiol* 2003;32:645–50.
91. Jacobson BC, Somers SC, Fuchs CS, et al. Body-mass index and symptoms of gastroesophageal reflux in women. *N Engl J Med* 2006;354:2340–8.
92. Pandolfino JE, El-Serag HB, Zhang Q, et al. Obesity: a challenge to esophagogastric junction integrity. *Gastroenterology* 2006;130:639–49.
93. El-Serag HB, Sonnenberg A. Opposing time trends of peptic ulcer and reflux disease. *Gut* 1998;43:327–33.
94. El-Serag HB, Sonnenberg A, Jamal MM, et al. Corpus gastritis is protective against reflux oesophagitis. *Gut* 1999;45:181–5.
95. Graham DY. The changing epidemiology of GERD: geography and *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1462–70.
96. Abe Y, Ohara S, Koike T, et al. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection and the status of gastric acid secretion in patients with Barrett's esophagus in Japan. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1213–21.

97. Pandolfino JE, Howden CW, Kahrilas PJ. H. pylori and GERD: is less more? *Am J Gastroenterol* 2004;99:1222–5.
98. Shirota T, Kusano M, Kawamura O, et al. Helicobacter pylori infection correlates with severity of reflux esophagitis: with manometry findings. *J Gastroenterol* 1999;34:553–9.
99. el-Omar EM, Penman ID, Ardill JE, et al. Helicobacter pylori infection and abnormalities of acid secretion in patients with duodenal ulcer disease. *Gastroenterology* 1995;109:681–91.
100. Feldman M, Cryer B, Sammer D, et al. Influence of H. pylori infection on meal-stimulated gastric acid secretion and gastroesophageal acid reflux. *Am J Physiol* 1999;277:G1159–64.
101. Devesa SS, Blot WJ, Fraumeni JF Jr. Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States. *Cancer* 1998;83:2049–53.
102. Wang HH, Hsieh CC, Antonioli DA. Rising incidence rate of esophageal adenocarcinoma and use of pharmaceutical agents that relax the lower esophageal sphincter (United States). *Cancer Causes Control* 1994;5:573–8.
103. Lagergren J, Bergstrom R, Adami HO, et al. Association between medications that relax the lower esophageal sphincter and risk for esophageal adenocarcinoma. *Ann Intern Med* 2000;133:165–75.
104. Lagergren J. [Increased incidence of adenocarcinoma of the esophagus and cardia: reflux and obesity are strong and independent risk factors according to the SECC study]. *Lakartidningen* 2000;97:1950–3 [Swedish].
105. Vaughan TL, Farrow DC, Hansten PD, et al. Risk of esophageal and gastric adenocarcinomas in relation to use of calcium channel blockers, asthma drugs, and other medications that promote gastroesophageal reflux. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998;7:749–56.
106. Corley DA, Levin TR, Habel LA, et al. Barrett's esophagus and medications that relax the lower esophageal sphincter. *Am J Gastroenterol* 2006;101:937–44.
107. John E. Pandolfino, Monika A. Kwiatek, Peter J. Kahrilas. The Pathophysiologic Basis for Epidemiologic Trends in Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterol Clin N Am* 37 (2008) 827–843.
108. Klauser AG, Schindlbeck NE, Muller-Lissner SA. Symptoms in gastroesophageal reflux disease. *Lancet* 1990;335:205–8.
109. Berstad A, Hatlebakk JG. The predictive value of symptoms in gastroesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1995;211:1–4.
110. Cicala M, Emerenziani S, Caviglia R, et al. Intraesophageal distribution and perception of acid reflux in patients with non-erosive gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;125:605–13.
111. Field SK, Evans JA, Price LM. The effects of acid perfusion of the esophagus on ventilation and respiratory sensation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1058–62.
112. Ing AJ, Ngu MC, Breslin AB. Pathogenesis of chronic persistent cough associated with gastroesophageal reflux. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:160–7.
113. Adhami T, Goldblum JR, Richter JE, et al. The role of gastric and duodenal agents in laryngeal injury: an experimental canine model. *Am J Gastroenterol* 2004;99:2098–106.
114. Tuchman DN, Boyle JT, Pack AI, et al. Comparison of airway responses following tracheal or esophageal acidification in the cat. *Gastroenterology* 1984;87:872–81.
115. Tokayer AZ. Gastroesophageal reflux disease and chronic cough. *Lung* 2008;186(Suppl):S29–34.
116. Poe RH, Kallay MC. Chronic cough and gastroesophageal reflux disease: experience with specific therapy for diagnosis and treatment. *Chest* 2003;123: 679–84.
117. Irwin RS. Chronic cough due to gastroesophageal reflux disease: ACCP evidence-based clinically practice guidelines. *Chest* 2006;129(1 Suppl):80S–94S.
118. Johnson DA. Medical therapy of reflux laryngitis. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:589–93.
119. Vaezi MF. Extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Clin Cornerstone* 2003;5:32–8.
120. Ours TM, Kavuru MS, Schilz RJ, et al. A prospective evaluation of esophageal testing and a double-blind, randomized study of omeprazole in a diagnostic and therapeutic algorithm for chronic cough. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3131–8.

121. Schappert SM. National ambulatory medical care survey, 1991: Summary. *Vitals and Health Statistics No. 230*. US Department of Health and Human Services 1993;1–20.
122. Baldi F, Cappiello R, Cavoli C, et al. Proton pump inhibitor treatment of patients with gastroesophageal reflux-related chronic cough: a comparison between two different daily doses of lansoprazole. *World J Gastroenterol* 2006; 12(1):82–8.
123. Irwin RS, Correo WM, Pratter MR. Chronic persistent cough in the adult: the spectrum and frequency of causes and successful response to specific therapy. *Am Rev Respir Dis* 1981;123:413–7.
124. Laukka MA, Cameron AJ, Schei AJ. Gastroesophageal reflux and chronic cough: which comes first? *J Clin Gastroenterol* 1994;19:199–204.
125. Everett CF, Morice AH. Clinical history in gastroesophageal cough. *Respir Med* 2007;101:345–8.
126. Chandra KMD, Harding SM. Therapy insight: treatment of gastroesophageal reflux in adults with chronic cough. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2007;4: 604–13.
127. Irwin RS, Curley FJ, French CL. Chronic cough: the spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation and outcome of specific therapy. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:640–7.
128. Irwin RS, French CL, Curley FJ, et al. Chronic cough due to gastroesophageal reflux: clinical, diagnostic and pathogenetic aspects. *Chest* 1993;104:1511–7.
129. McGarvey LP, Heaney LG, Lawson JT, et al. Evaluation and outcome of patients with chronic non-productive cough using a comprehensive diagnostic protocol. *Thorax* 1998;53:738–43.
130. Koufman JA. The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease (GERD): a clinical investigation of 225 patients using ambulatory 24-hour pH monitoring and an experimental investigation of the role of acid and pepsin in the development of laryngeal injury. *Laryngoscope* 1991;101(S53):1–78.
131. Vaezi MF. Laryngitis and gastroesophageal reflux disease: increasing prevalence or poor diagnostic tests? *Am J Gastroenterol* 2004;99:786–8.
132. Diamond L. Laryngopharyngeal reflux—it's not GERD: before you can alleviate symptoms in patients with LPR and ensure healing of the laryngopharynx, you must understand the differences between LPR and GERD. *JAAPA* 2005;18: 50–3.
133. Joniau S, Bradshaw A, Esterman A, et al. Reflux laryngitis: a systematic review. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;136:686–92.
134. Vaezi MF. Laryngeal signs and symptoms of gastroesophageal reflux disease: a critical assessment of cause and effect association. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003;1:222–44.
135. Vaezi M. Reproducibility of proximal probe pH parameters in 24 hour ambulatory esophageal pH monitoring. *Am J Gastroenterol* 1997;92:825–9.
136. Tack J, Fass R. Review article: approaches to endoscopic-negative reflux disease: part of the GERD spectrum or a unique acid-related disorder? *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19(Suppl 1):28–34.
137. Malhotra A, Freston JW, Aziz K. Use of pH impedance testing to evaluate patients with suspected extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:271–8.
138. Vaezi MF. Are there specific laryngeal signs for gastroesophageal reflux disease? *Am J Gastroenterol* 2007;102:723–4.
139. Delahunty JE, Cherry J. Experimentally produced vocal cord granulomas. *Laryngoscope* 1968;78:1941–7.
140. Vavricka SR, Storck C, Wildi SM, et al. Limited diagnostic value of laryngopharyngeal lesions in patients with gastroesophageal reflux during routine upper gastrointestinal endoscopy. *Am J Gastroenterol* 2007;102:716–22.
141. Kamel PL, Hanson D, Kahrilas PJ. Omeprazole for the treatment of posterior laryngitis. *Am J Med* 1994;96:321–6.
142. Vaezi MF, Richter JE, Stasney CR, et al. Treatment of chronic posterior laryngitis with esomeprazole. *Laryngoscope* 2006;116:254–60.
143. Qadeer MA, Phillips CO, Lopez AR, et al. Proton pump inhibitor therapy for suspected GERD-related chronic laryngitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2646–54.

144. Patel SM, Stason WB, Legedza A, et al. The placebo effect in irritable bowel syndrome trials: a meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil* 2005;17:332–40. 856 Frye & Vaezi
145. Havemann BD, Henderson CA, El-Serag HB. The association between gastroesophageal reflux disease and asthma: a systematic review. *Gut* 2007;56:1654–64.
146. Kiljander TO, Salomaa EM, Hietanen EK, et al. Gastroesophageal reflux in asthmatics: a double-blind, placebo-controlled crossover study with omeprazole. *Chest* 1999;116:1257–64.
147. Ahmed T. The role of pH monitoring in extraesophageal gastroesophageal reflux disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2005;15:319–31.
148. Meier JH, McNally PR, Punja M, et al. Does omeprazole (Prilosec) improve respiratory function in asthmatics with gastroesophageal reflux? A double-blind, placebo-controlled crossover study. *Dig Dis Sci* 1994;39:2127–33.
149. Leggett JL, Johnston BT, Mills M, et al. Prevalence of gastroesophageal reflux in difficult asthma: relationship to asthma outcome. *Chest* 2005;127:1227–31.
150. Sontag SJ, O'Connell S, Khandelwal S, et al. Asthmatic with gastroesophageal reflux: long term results of a randomized trial of medical and surgical antireflux therapies. *Am J Gastroenterol* 2003;98:987–99.
151. Littner MR, Leun FW, Ballard ED, et al. Effects of 24 weeks of lansoprazole therapy on asthma symptoms, exacerbations, quality of life and pulmonary function in adult asthmatic patients with acid reflux symptoms. *Chest* 2005;128:1128–35.
152. Gibson PG. Gastroesophageal reflux treatment for asthma in adults and children. *Cochrane Review* (3). Oxford: update Software. 2002.
153. Kiljander TO, Harding SM, Field SK, et al. Effects of esomeprazole 40 mg twice daily on asthma: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173(10):1091–7.
154. Fass R, Navarro-Rodriguez. Noncardiac chest pain. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:636–46.
155. Fang J, Bjorkman D. A critical approach to noncardiac chest pain: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Am J Gastroenterol* 2001;96:958–68.
156. Schoenfield P, Bennett D, Whorwell P, et al. Exertional gastro-oesophageal reflux: a mechanism for symptoms in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms. *Br Med J* 1987;294:1459–61.
157. Locke GR III, Talley NJ, Fett SL, et al. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmstead County, Minnesota. *Gastroenterology* 1997;112:1448–56.
158. Alban-Davies H, Jones D, Rhoades J, et al. Angina-like esophageal pain: differentiation from cardiac pain from history. *J Clin Gastroenterol* 1985;7:477–81.
159. Mousavi S, Tosi J, Eskandarian R, et al. Role of clinical presentation in diagnosing reflux-related noncardiac chest pain. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:218–21.
160. Wang WH, Huang JW, Zheng GF, et al. Is proton pump inhibitor testing an effective approach to diagnose gastroesophageal reflux disease in patients with noncardiac chest pain? *Arch Intern Med* 2005;165:1222–8.
161. Lacima G, Grande L, Pera M, et al. Utility of ambulatory 24-hour esophageal pH and motility monitoring in noncardiac chest pain: report of 90 patients and review of the literature. *Dig Dis Sci* 2003;48:952–61.
162. Breumelhof R, Nadorp JH, Akkermans LM, et al. Analysis of 24-hour esophageal pressure and pH data in unselected patients with noncardiac chest pain. *Gastroenterology* 1990;99:1257–64.
163. Cherian P, Smith L, Bardham K, et al. Esophageal tests in the evaluation of noncardiac chest pain. *Dis Esophagus* 1995;8:129–33.
164. Hsia PC, Maher KA, Lewis JH, et al. Utility of upper endoscopy in the evaluation of noncardiac chest pain. *Gastrointest Endosc* 1991;37:22–6.
165. Frobert O, Funch-Jensen P, Jacobsen NO, et al. Upper endoscopy in patients with angina and normal coronary angiograms. *Endoscopy* 1996;27:365–70.
166. Bautista J, Fullerton H, Brieseno M, et al. The effect of an empirical trial of high dose lansoprazole on symptom response of patients with non-cardiac chest pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:1123–30.

167. Dickman R, Mattek N, Holub J, et al. 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;102:1173–9.
168. Achem SR, Kolts BE, MacMath T, et al. Effects of omeprazole versus placebo in treatment of noncardiac chest pain and gastroesophageal reflux. *Dig Dis Sci* 1997;42:2138–45.
169. Pandek WM, Arezo S, Everett S, et al. Short course of omeprazole: a better first diagnostic approach to noncardiac chest pain than endoscopy, manometry or 24-hour esophageal pH monitoring. *J Clin Gastroenterol* 2002;35:307–14.
170. Fass R, Fennerty MB, Ofman JJ, et al. The clinical and economic value of a short course of omeprazole in patients with noncardiac chest pain. *Gastroenterology* 1998;115:42–9.
171. Ofman JJ, Grainek IM, Udani J, et al. The cost-effectiveness of the omeprazole test in patients with noncardiac chest pain. *Am J Med* 1999;107:219–27.
172. Jeanetta Walters F, Michael F. Vaezi. Extraesophageal GERD. *Gastroenterol Clin N Am* 37 (2008) 845–858.
173. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, et al. Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006;101(8):1900–20.
174. Galmiche JP, Clouse RE, Balint A, et al. Functional esophageal disorders. *Gastroenterology* 2006;130(5):1459–65.
175. Fass R, Tougas G. Functional heartburn: the stimulus, the pain, and the brain. *Gut* 2002;51(6):885–92.
176. Bruley Des Varannes S, Marek L, Humeau B, et al. Gastroesophageal reflux disease in primary care: prevalence, epidemiology and quality of life of patients. *Gastroenterol Clin Biol* 2006;30:364–70.
177. Labenz J, Jaspersen D, Kulig M, et al. Risk factors for erosive esophagitis: a multivariate analysis based on the ProGERD study initiative. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1652–6.
178. Barlow WJ, Orlando RC. The pathogenesis of heartburn in nonerosive reflux disease: a unifying hypothesis. *Gastroenterology* 2005;128(3):771–8.
179. Caviglia R, Ribolsi M, Maggiano N, et al. Dilated intercellular spaces of esophageal epithelium in nonerosive reflux disease patients with physiological esophageal acid exposure. *Am J Gastroenterol* 2005;100:543–8.
180. Lind T, Havelund T, Carlsson R, et al. Heartburn without oesophagitis: efficacy of omeprazole therapy and features determining therapeutic response. *Scand J Gastroenterol* 1997;32(10):974–9.
181. Wang C, Hunt RH. Precise role of acid in nonerosive reflux disease (NERD). *Digestion* 2008;78(Suppl 1):31–41.
182. Peghini PL, Katz PO, Bracy NA, et al. Nocturnal recovery of gastric acid secretion with twice-daily dosing of proton pump inhibitors. *Am J Gastroenterol* 1998;93:763–7.
183. Tutuian R, Katz PO, Castell DO. Nocturnal acid breakthrough: pH, drugs and bugs. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:441–3.
184. Katz PO. Review article: putting immediate-release proton-pump inhibitors into clinical practice. Improving nocturnal acid control and avoiding the possible complications of excessive acid exposure. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22(Suppl 3):31–8.
185. Fackler WK, Ours TM, Vaezi MF, et al. Long-term effect of H2RA therapy on nocturnal gastric acid breakthrough. *Gastroenterology* 2002;122:625–32.
186. Robertson D, Aldersley M, Shepherd H, et al. Patterns of acid reflux in complicated oesophagitis. *Gut* 1987;28:1484–8.
187. Campos GM, Peters JH, DeMeester TR, et al. The pattern of esophageal acid exposure in gastroesophageal reflux disease influences the severity of the disease. *Arch Surg* 1999;134:882–7.
188. Orr WC. Nighttime gastro-oesophageal reflux disease: prevalence, hazards, and management. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:113–20.
189. Dean BB, Crawley JA, Schmitt CM, et al. The burden of illness of gastro-oesophageal reflux disease: impact on work productivity. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:1309–17.

190. Katz PO, Castell DO, Chen Y, et al. Intra-gastric acid suppression and pharmacokinetics of twice-daily esomeprazole: a randomized, three-way crossover study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20(4):399–406.
191. Chey WD, Mody R, Chen L, et al. Nighttime symptoms and sleep impairment among patients with gastro-esophageal reflux disease (GERD) receiving prescription (Rx) proton pump inhibitors (PPIs). *Gastroenterology* 2008;134(4 Suppl 1):A323–4.
192. Shaker R, Castell DO, Schoenfeld PS, et al. Nighttime heartburn is an underappreciated clinical problem that impacts sleep and daytime function: the results of a Gallup survey conducted on behalf of the American Gastroenterological Association. *Am J Gastroenterol* 2003;98(7):1487–93.
193. Hunt RH, Yuan Y, Mohammad Y. GERD: new strategies and new failures. *J Clin Gastroenterol* 2007;41(Suppl 2):S72–80.
194. Holtmann G, Hunt RH, Katelaris P, et al. What is the truth? Sleep disturbance as assessed by investigators or a validated instrument (ReQuest™) in patients with GERD. *Am J Gastroenterol* 2007;102(Suppl 2):S124–5.
195. Holtmann G, Doerfler H, Hunt RH, et al. What is the truth? Sleep disturbance as assessed by investigators or a validated instrument (Request) in patients with gastro-oesophageal reflux disease (GERD). *Gut* 2007;56(UEGW Suppl):G114.
196. Ing AJ, Ngu MC, Breslin AB. Obstructive sleep apnea and gastroesophageal reflux. *Am J Med* 2000;108(Suppl 4A):120S–5S.
197. Orr WC, Heading R, Johnson LF, et al. Review article: sleep and its relationship to gastro-oesophageal reflux. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20(Suppl 9):39–46.
198. Galmiche JP, Zerbib F, Bruley des Varannes S. Review article: respiratory manifestations of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27(6):449–64.
199. Qadeer MA, Phillips CO, Lopez AR, 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.
200. Gatta L, Vaira D, Sorrenti G, et al. 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.
201. Chang AB, Lasserson TJ, Gaffney J, et al. Gastro-oesophageal reflux treatment for prolonged non-specific cough in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4):CD004823.
202. El-Serag HB, Lee P, Buchner A, et al. Lansoprazole treatment of patients with chronic idiopathic laryngitis: a placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2001;96(4):979–83.
203. Langevin S, Hanh N. GERD-induced ENT symptoms: a prospective placebo-controlled study with omeprazole 40 mg a day. *Gastroenterology* 2001;120:A-16.
204. Steward DL, Wilson KM, Kelly DH, et al. Proton pump inhibitor therapy for chronic laryngopharyngitis: a randomized placebo-control trial. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;131(4):342–50.
205. Gómez-Escudero O, Remes-Troche JM, Ruiz JC, Peláez-Luna M, Schmulson MJ, Valdovinos-Díaz MA. Utilidad diagnóstica del cuestionario de Carlsson-Dent en enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). *Rev Gastroenterol Mex* 2004; 69: 1623.
206. Consenso Latinoamericano de ERGE. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18: 349-68.
207. Fass R, Hoffman HH, Granlnek IM, et al. Clinical and Economic assessment of omeprazole test in patient with symptoms suggestive of gastroesophageal reflux disease. *Arch Intern Med* 1999; 159:2161-8.
208. Wang HW, Huang QJ, Zheng FG, Wong MW, et al. Is Proton Pump Inhibitor Testing an Effective Approach to Diagnose Gastroesophageal Reflux Disease in Patients With Noncardiac Chest Pain?: A Meta-analysis. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1222-8.
209. Kahrilas P, Quigley EM. American Gastroenterological Association Medical Position Statement: guidelines on the use of esophageal pH recording. *Gastroenterology* 1996; 110: 1982.
210. Carmona R, Facha MT, Valdovinos MA. ¿Por qué se solicita la pHmetría esofágica? Comparación con las recomendaciones de la Asociación Americana de Gastroenterología para su uso correcto. *Rev Gastroenterol Mex* 1998; 63: 93.

211. Pandolfino, Richter JE, Ours T, Guaedino JM, et al. Ambulatory esophageal pH monitoring using a wireless system. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 740-9.
212. Dent J, Brun J, Fendrick AM, et al. An evidence-based appraisal of reflux disease management: the Genval workshop report. *Gut* 1999;44:S1-16.
213. Ismail-Beigi F, Horton PF, Pope CE. Histological consequences of gastroesophageal reflux in man. *Gastroenterology* 1970;58:163-74.
214. Ismail-Beigi F, Pope CE. Distribution of the histological changes of gastroesophageal reflux disease in the distal esophagus of man. *Gastroenterology* 1974;66:1109-13.
215. Nakamura T, Shirakawa K, Masuyama H, et al. Minimal change oesophagitis: a disease with characteristic differences to erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21(Suppl 2):19-26.
216. Hongo M. Minimal changes in reflux esophagitis: red ones and white ones. *J Gastroenterol* 2006;41:95-9.
217. Kiesslich R, Kanzler S, Vieth M, et al. Minimal change esophagitis: prospective comparison of endoscopic and histological markers between patients with nonerosive reflux disease and normal controls using magnifying endoscopy. *Dig Dis* 2004;22(2):221-7.
218. Zentilin P, Savarino V, Mastracci L, et al. Reassessment of the diagnostic value of histology in patients with GERD, using multiple biopsy sites and an appropriate control group. *Am J Gastroenterol* 2005;100(10):2299-306.
219. Caviglia R, Ribolsi M, Gentile M, et al. Dilated intercellular spaces and acid reflux at the distal and proximal oesophagus in patients with non-erosive gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:629-36.
220. Vieth M, Fiocca R, Haringsma J, et al. Radial distribution of dilated intercellular spaces of the esophageal squamous epithelium in patients with reflux disease exhibiting discrete endoscopic lesions. *Dig Dis* 2004;22:208-12.
221. Vieth M, Kulig M, Leodolter A, et al. Histological effects of esomeprazole therapy on the squamous epithelium of the distal oesophagus. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23(2):313-9.
222. Calabrese C, Bortolotti M, Fabbri A, et al. Reversibility of GERD ultrastructural alterations and relief of symptoms after omeprazole treatment. *Am J Gastroenterol* 2005;100(3):537-42.
223. Johnson LF, DeMeester TR. Development of the 24-hour intraesophageal pH monitoring composite scoring system. *J Clin Gastroenterol* 1986;1(Suppl 8):52-8.
224. Wise JL, Murray JA. Utilising multichannel intraluminal impedance for diagnosing GERD: a review. *Dis Esophagus* 2007;20(2):83-8.
225. Sifrim D, Castell D, Dent J, et al. 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.
226. Zerbib F, Roman S, Ropert A, et al. Esophageal pH-impedance monitoring and symptom analysis in GERD: a study in patients off and on therapy. *Am J Gastroenterol* 2006;101(9):1956-63.
227. Katz PO. Medical therapy for gastroesophageal reflux disease in 2007. *Rev Gastroenterol Disord* 2007;7(4):193-203.
228. DeVault KR, Castell DO. American College of Gastroenterology: updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100(1):190-200.
229. Bell NJ, Burget D, Howden CW, et al. Appropriate acid suppression for the management of gastro-oesophageal reflux disease. *Digestion* 1992;51(Suppl 1):59-67.
230. Hunt RH. Importance of pH control in the management of GERD. *Arch Intern Med* 1999;159(7):649-57.
231. Katz PO, Ginsberg GG, Hoyle PE, et al. Relationship between intragastric acid control and healing status in the treatment of moderate to severe erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25(5):617-28.
232. Tytgat GN, McColl K, Tack J, et al. New algorithm for the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27(3):249-56.
233. Tytgat GN, Simoneau G. Clinical and laboratory studies of the antacid and raft-forming properties of Rennie alginate suspension. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23(6):759-65.

234. 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.
235. Tytgat GN, Heading RC, Müller-Lissner S, et al. Contemporary understanding and management of reflux and constipation in the general population and pregnancy: a consensus meeting. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18(3):291–301.
236. Inadomi JM, Fendrick AM. PPI use in the OTC era: who to treat, with what, and for how long? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3(3):208–15.
237. Fendrick AM, Shaw M, Schachtel B, et al. Self-selection and use patterns of over-the-counter omeprazole for frequent heartburn. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2(1):17–21.
238. DeVault KR, Castell DO. Guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease: Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. *Arch Intern Med* 1995;155(20):2165–73.
239. Behar J, Brand DL, Brown FC, et al. Cimetidine in the treatment of symptomatic gastroesophageal reflux: a double-blind controlled trial. *Gastroenterology* 1978;74(2 Pt 2):441–8.
240. Sontag S, Robinson M, McCallum RW, et al. Ranitidine therapy for gastroesophageal reflux disease: results of a large double-blind trial. *Arch Intern Med* 1987;147(8):1485–91.
241. Euler AR, Murdock RH Jr, Wilson TH, et al. Ranitidine is effective therapy for erosive esophagitis. *Am J Gastroenterol* 1993;88(4):520–4.
242. Khan M, Santana J, Donnellan C, et al. Medical treatments in the short term management of reflux oesophagitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(2):CD003244.
243. van Pinxteren B, Numans ME, Bonis PA, et al. 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* 2006;(3):CD002095.
244. Yaghoobi M, Thabane M, Hunt RH. Response to proton pump inhibitor (PPI) therapy in different grades of erosive esophagitis. *Gastroenterology* 2007;132(4 Suppl 2):A-490(T1208).
245. DeVault KR, Morgenstern DM, Lynn RB, et al. Effect of pantoprazole in older patients with erosive esophagitis. *Dis Esophagus* 2007;20:411–5.
246. Richter JE, Bochenek W. Oral pantoprazole for erosive esophagitis: a placebo-controlled, randomized clinical trial. Pantoprazole US GERD Study Group. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3071–80.
247. Sharma VK, Leontiadis GI, Howden CW. Meta-analysis of randomized controlled trials comparing standard clinical doses of omeprazole and lansoprazole in erosive esophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:227–31.
248. Gralnek IM, Dulai GS, Fennerty MB, et al. Esomeprazole versus other proton pump inhibitors in erosive esophagitis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4(12):1452–8.
249. Dean BB, Gano AD Jr, Knight K, et al. Effectiveness of proton pump inhibitors in nonerosive reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:656–64.
250. Edwards SJ, Lind T, Lundell L. Systematic review: proton pump inhibitors (PPIs) for the healing of reflux oesophagitis—a comparison of esomeprazole with other PPIs. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24(5):743–50.
251. Yaghoobi M, Padol S, Yuan Y, et al. Impact of esophagitis classification in evaluating healing of erosive esophagitis after therapy with proton pump inhibitors: a pooled analysis. (2007; manuscript submitted).
252. Yaghoobi M, Hunt RH. Placebo effect in the treatment of gastroesophageal reflux disease (GERD): consideration for objective and subjective endpoints in proton pump inhibitor (PPI) trials. *Gastroenterology* 2007;132(4 Suppl 2):A-487 (T1195).
253. Richter JE, Campbell DR, Kahrilas PJ, et al. Lansoprazole compared with ranitidine for the treatment of nonerosive gastroesophageal reflux disease. *Arch Intern Med* 2000;160:1803–9.
254. Shapiro M, Green C, Faybush EM, et al. The extent of oesophageal acid exposure overlap among the different gastro-oesophageal reflux disease groups. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:321–9.
255. Martinez SD, Malagon IB, Garewal HS, et al. Non-erosive reflux disease (NERD): acid reflux and symptom patterns. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17(4):537–45.

256. Gerson LB, Boparai V, Ullah N, et al. Oesophageal and gastric pH profiles in patients with gastro-oesophageal reflux disease and Barrett's oesophagus treated with proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20(6):637–43.
257. Wani S, Sampliner RE, Weston AP, et al. Lack of predictors of normalization of oesophageal acid exposure in Barrett's oesophagus. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22(7):627–33.
258. Lanas A. Potent gastric acid inhibition in the management of Barrett's oesophagus. *Drugs* 2005;65(Suppl 1):75–82.
259. Hillman LC, Chiragakis L, Shadbolt B, et al. Proton pump inhibitor therapy and the development of dysplasia in patients with Barrett's oesophagus. *Med J Aust* 2004;180(8):387–91.
260. Hillman LC, Chiragakis L, Shadbolt B, et al. Effect of proton pump inhibitors on markers of risk for high-grade dysplasia and oesophageal cancer in Barrett's oesophagus. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27(4):321–6.
261. El-Serag HB, Aguirre TV, Davis S, et al. Proton pump inhibitors are associated with reduced incidence of dysplasia in Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2004;99(10):1877–83.
262. Donnellan C, Sharma N, Preston C, et al. Medical treatments for the maintenance therapy of reflux oesophagitis and endoscopic negative reflux disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(2):CD003245.
263. Modlin IM, Moss SF. Symptom evaluation in gastroesophageal reflux disease. *J Clin Gastroenterol* 2008;42(5):558–63.
264. Pace F, Tonini M, Pallotta S, et al. Systematic review: maintenance treatment of gastro-oesophageal reflux disease with proton pump inhibitors taken 'on demand'. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26(2):195–204.
265. Metz DC, Inadomi JM, Howden CW, et al. On-demand therapy for gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2007;102(3):642–53.
266. Fass R. Proton pump inhibitor therapy in patients with gastro-oesophageal reflux disease: putative mechanisms of failure. *Drugs* 2007;67(11):1521–30.
267. Delhotal-Landes B, Cournot A, Vermerie N, et al. The effect of food and antacid on lansoprazole absorption and disposition. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1991;Spec No 3:315–20.
268. Hatlebakk JG, Katz PO, Camacho-Lobato L, et al. Proton pump inhibitors: better acid suppression when taken before a meal than without a meal. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14(10):1267–72.
269. Katz PO, Scheiman JM, Barkun AN. Review article: acid-related disease—what are the unmet clinical needs? *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23(Suppl 2):9–22.
270. Peghini PL, Katz PO, Castell DO. Ranitidine controls nocturnal gastric acid breakthrough on omeprazole: a controlled study in normal subjects. *Gastroenterology* 1998;115(6):1335–9.
271. Rackoff A, Agrawal A, Hila A, et al. 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.
272. Ours TM, Fackler WK, Richter JE, et al. Nocturnal acid breakthrough: clinical significance and correlation with esophageal acid exposure. *Am J Gastroenterol* 2003;98(3):545–50.
273. Fass R, Shapiro M, Dekel R, et al. Systematic review: proton pump inhibitor failure in gastro-oesophageal reflux disease—where next? *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22(2):79–94.
274. Coron E, Hatlebakk JG, Galmiche JP. Medical therapy of gastroesophageal reflux disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2007;23(4):434–9.
275. Richter JE. How to manage refractory GERD. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2007;4(12):658–64.
276. Charbel S, Khandwala F, Vaezi MF. The role of esophageal pH monitoring in asymptomatic patients on PPI therapy. *Am J Gastroenterol* 2005;100(2):283–9.
277. Mainie I, Tutuian R, Shay S, et al. Acid and non-acid reflux in patients with persistent symptoms despite acid suppressive therapy: a multicentre study using combined ambulatory impedance-pH monitoring. *Gut* 2006;55(10):1398–402.
278. Triadafilopoulos G. Endotherapy and surgery for GERD. *J Clin Gastroenterol* 2007;41(Suppl 2):S87–96.

279. Zaninotto G, Portale G, Costantini M, et al. Long-term results (6–10 years) of laparoscopic fundoplication. *J Gastrointest Surg* 2007;11(9):1138–45.
280. Anvari M, Allen C. Five-year comprehensive outcomes evaluation in 181 patients after laparoscopic Nissen fundoplication. *J Am Coll Surg* 2003;196(1):51–7[discussion: 57–8].
281. Wijnhoven BP, Lally CJ, Kelly JJ, et al. Use of antireflux medication after antireflux surgery. *J Gastrointest Surg* 2008;12(3):510–7.
282. Bonatti H, Bammer T, Achem SR, et al. Use of acid suppressive medications after laparoscopic antireflux surgery: prevalence and clinical indications. *Dig Dis Sci* 2007;52(1):267–72.
283. Castell D, Bagin R, Goldlust B, et al. Comparison of the effects of immediate release omeprazole powder for oral suspension and pantoprazole delayed release tablets on nocturnal acid breakthrough in patients with symptomatic gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21(12):1467–74.
284. Katz PO, Koch FK, Ballard ED, et al. Comparison of the effects of immediate release omeprazole oral suspension, delayed-release lansoprazole capsules and delayed-release esomeprazole capsules on nocturnal gastric acidity after bedtime dosing in patients with night-time GERD symptoms. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25(2):197–205.
285. Zhang W, Wu J-T, Atkinson S. Pharmacokinetic (PK), pharmacodynamic (PD), and safety evaluation of single and multiple 60 mg, 90 mg, and 120 mg oral doses of modified release TAK-390 (TAK-390MR) and 30 mg oral doses of lansoprazole (LAN) in healthy subjects. *Gastroenterology* 2007;132(4 Suppl 2):A-487.
286. Sharma P, Shaheen NJ, Perez MC, et al. TAK-390MR, a proton pump inhibitor (PPI) with a novel dual delayed release (DDR) formulation, is highly effective in the healing of erosive esophagitis (EE): data from two randomized controlled trials. *Gastroenterology* 2008;134(4 Suppl 1):A-171.
287. Metz DC, Howden CW, Perez MC, et al. TAK-390MR, a proton pump inhibitor with a novel dual delayed release formulation, maintains healing and controls heartburn in GERD patients with healed erosive esophagitis. *Gastroenterology* 2008;134(4 Suppl 1):A-171.
288. Milkes D, Gerson LB, Triadafilopoulos G. Complete elimination of reflux symptoms does not guarantee normalization of intraesophageal and intragastric pH in patients with gastroesophageal reflux disease (GERD). *Am J Gastroenterol* 2004;99:991–6.
289. Hunt RH. Review article: the unmet needs in delayed-release proton pump inhibitor therapy in 2005. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22(Suppl 3):10–9.
290. Shin JM, Homerin M, Domagala F, et al. Characterization of the inhibitory activity of tenatoprazole on the gastric H₁, K₁-ATPase in vitro and in vivo. *Biochem Pharmacol* 2006;71(6):837–49.
291. Galmiche JP, Bruley Des Varannes S, Ducrotte P, et al. Tenatoprazole, a novel proton pump inhibitor with a prolonged plasma half-life: effects on intragastric pH and comparison with esomeprazole in healthy volunteers. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:655–62.
292. Yuan Y, Chen Y, Hunt RH, et al. Dose-effect of S-tenatoprazole-Na in healthy volunteers: a meta-analysis of individual subject data from four pharmacodynamics studies. *Gastroenterology* 2008;134(4 Suppl 1):A176 (S1093).
293. Hunt RH, Armstrong D, Yaghoobi M. S-Tenatoprazole-Na 30 mg, 60 mg and 90 mg versus esomeprazole (Eso) 40 mg in healthy male volunteers (HMVS). *Gastroenterology* 2007;132(4 Suppl 2):A-488-9.
294. Thomson AB, Cohen P, Ficheux H, et al. Comparison of the effects of fasting morning, fasting evening and fed bedtime administration of tenatoprazole on intragastric pH in healthy volunteers: a randomized three-way crossover study. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:1179–87.
295. Hunt RH, Armstrong D, Yaghoobi M. Predictable prolonged suppression of gastric acidity with a novel proton pump inhibitor, AGN 201904-Z. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:187–99.
296. Gedda K, Briving C, Svensson K, et al. Mechanism of action of AZD0865, a K₁-competitive inhibitor of gastric H₁, K₁-ATPase. *Biochem Pharmacol* 2007;73(2):198–205.
297. Kirchhoff P, Andersson K, Socrates T, et al. Characteristics of the K₁-competitive H₁, K₁-ATPase inhibitor AZD0865 in isolated rat gastric glands. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006;291:G838–43.

298. Kahrilas PJ, Dent J, Lauritsen K, et al. A randomized, comparative study of three doses of AZD0865 and esomeprazole for healing of reflux esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5(12):1385–91.
299. Dent J, Kahrilas PJ, Hatlebakk J, et al. A randomized, comparative trial of a potassium-competitive acid blocker (AZD0865) and esomeprazole for the treatment of patients with nonerosive reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2008;103(1):20–6.
300. Koek GH, Sifrim D, Lerut T, et al. Effect of the GABA(B) agonist baclofen in patients with symptoms and duodeno-gastro-oesophageal reflux refractory to proton pump inhibitors. *Gut* 2003;52:1397–402.
301. Ciccaglione AF, Marzio L. Effect of acute and chronic administration of the GABA-B agonist baclofen on 24-hour pH metry and symptoms in control subjects and in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 2003;52:464–70.
302. Vela MF, Tutuian R, Katz PO, et al. Baclofen decreases acid and non-acid postprandial gastro-oesophageal reflux measured by combined multichannel intraluminal impedance and pH. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:243–51.
303. Castell DO, Gerson LB, Hirota WK, et al. R-Baclofen prodrug XP19986 decreases reflux episodes and is well tolerated in GERD patients. *Gastroenterology* 2007;132(4 Suppl 2):A-486.
304. Rodriguez-Stanley S, Zubaidi S, Proskin HM, et al. Effect of tegaserod on esophageal pain threshold, regurgitation, and symptom relief in patients with functional heartburn and mechanical sensitivity. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4(4):442–50.
305. Kahrilas PJ, Quigley EM, Castell DO, et al. The effects of tegaserod (HTF 919) on oesophageal acid exposure in gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14(11):1503–9.
306. Tutuian R, Mainie I, Allan R, et al. Effects of a 5-HT₄ receptor agonist on esophageal function and gastro-oesophageal reflux: studies using combined impedance-manometry and combined impedance-pH. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24(1):155–62.
307. Sugerman HJ. Effects of increased intra-abdominal pressure in severe obesity. *Surg Clin North Am* 2001; 81: 1063-75.
308. Corley DA, Ai Kubo. Body Mass Index and gastroesophageal Reflux Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol* 2006; 108: 2619-28.
309. Hunt R. Importance of pH control in the management of GERD. *Arch Intern Med* 1999; 159: 649-57.
310. Chiba N, De Gara CJ, Wilkinson JM, Hunt RH. Speed of healing and symptom relief in grade II to IV gastroesophageal reflux disease: A metaanalysis. *Gastroenterology* 1997; 112: 1798-810.
311. Klinkenberg-Knol EC, Nelis F, Dent J, et al. Long-term omeprazole treatment in resistant gastroesophageal reflux disease: Efficacy, safety and influence on gastric mucosa. *Gastroenterology* 2000; 118: 661-9.
312. Van Pinxteren B, Numans ME, Bonis PA, Lau J. Short-term Treatment with proton pump inhibitors, H₂-receptors antagonists and prokinetics for gastro-esophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease (Cochrane review). *The Cochrane Library* 2000; Issue 2.
313. Dent J, Brum J, Fendrick AM, Fennerty MB, et al. An evidence-based appraisal of reflux disease management- the Genval Workshop Report. *Gut* 1999; 44(Suppl 2): S1-S16.
314. Peghini P, Katz P, Castell D. Ranitidine controls nocturnal gastric acid breakthrough on omeprazole: A controlled study in normal subjects. *Gastroenterology* 1998; 115: 1335-9.
315. De Vault K, Castell D. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 190-200.
316. Kuo B, Castell DO. Optimal dosing of omeprazole 40 mg daily: effects on gastric and esophageal pH and serum gastrin in healthy controls. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1532-8.
317. Vigneri S, Termini R, Leandro G, et al. A comparison of five maintenance therapies for reflux esophagitis. *N Engl J Med* 1995; 333: 1106-10.
318. Armstrong D. The clinical usefulness of prokinetic agents in gastroesophageal reflux disease. In: Lundell L (ed.). *Guidelines for Management of Symptomatic Gastro-oesophageal Reflux Disease*. London: Science Press; 1998, p. 45-54.

319. Simon B, Ravelli GP, Goffin H. Sucralfate versus placebo in non-erosive gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10:441-6.
320. Armstrong D, Marshall J, Chiba N, Enns R, Fallone C, et al. Canadian Consensus Conference on the management of gastroesophageal reflux disease in adults. Update 2004. *Can J Gastroenterol* 2005; 19:15-35.
321. De Vault K, Castell D. Update Guidelines for the diagnosis and treatment of Gastroesophageal reflux disease. *AJG* 2005; 100: 190-200.
322. Catarci M, Gentileschi P, Papi C, Carrara A, Marrese R, et al. Evidence-Based Appraisal of Antireflux Fundoplication. *Ann Surg* 2004; 239: 325-37.
323. Westcot C, Hopkins B, Bach K, Postman G, Belafisky P, et al. Fundoplication for laryngo-faringeal reflux disease. *Am J Coll Surg* 2004; 199:23-30.
324. Brooks DC, Rattner D. Patient satisfaction following laparoscopic and open antireflux surgery. *Arch Surg* 1995; 130: 289-94.
325. Catarci M, Gentileschi P, Papi C, Carrara A, Marrese R, et al. Evidence-Based Appraisal of Antireflux Fundoplication. *Ann Surg* 2004; 239: 325-37.
326. Zoring C, Strate U, Fibbe C. Nissen vs Toupet laparoscopic fundoplication. *Surg End* 2002; 16: 758-66.
327. Freston JW, Triadafilopoulos G. Review article: approaches to the longterm management of adults with GERD-proton pump inhibitor therapy, laparoscopic fundoplication or endoscopic therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19(Suppl. 1): 35-42.
328. Falk GW, Fennerty MB, Robstein RI. AGA Institute Medical Position Statement on the use of Endoscopic Therapy for Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterol* 2006; 131: 1513-21.
329. Chen Y, Raijman I, Ben-Memachen T, Starpoli A, Lui J, et al. Long-term outcomes of endoluminal gastroplication: a U.S. multicenter trial. *Gastrointes Endosc* 2005; 61: 659-67.
330. Richter JE. Review article: Extraoesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Aliment Phamacol Ther* 2005; 22(Suppl. 1):70-80.
331. Bresadola V. Surgical therapy for patient with extra esophageal symptoms for GERD. *Minerva Chir* 2006; 61: 9-15.
332. Ciofica R. Laparoscopic ant reflux surgery provides excellent results and quality of life in gastroesophageal reflux disease patients with respiratory symptoms. *J Gastroent Surg* 2005; 9: 633-7.
333. Lundell L, Miettinen P, Myrvold HE, et al. Continued (5-year) followup of a randomized clinical study comparing antireflux surgery and omeprazole in gastroesophageal reflux disease. *J Am Coll Surg* 2001;192(2):172-9 [discussion:9-81].
334. Dehn T, Loft DE. Controversial topics in surgery: gastro-oesophageal reflux disease. *Ann R Coll Surg Engl* 2005;87(4):233-5.
335. Dallemagne B, Weerts J, Markiewicz S, et al. Clinical results of laparoscopic fundoplication at ten years after surgery. *Surg Endosc* 2006;20(1):159-65.
336. Kelly JJ, Watson DI, Chin KF, et al. Laparoscopic Nissen fundoplication: clinical outcomes at 10 years. *J Am Coll Surg* 2007;205(4):570-5.
337. Chekan EG, Pappas TN. The laparoscopic management of gastroesophageal reflux disease. *Adv Surg* 1999;32:305-30.
338. Spivak H, Lelcuk S, Hunter JG. Laparoscopic surgery of the gastroesophageal junction. *World J Surg* 1999;23(4):356-67.
339. Yau P, Watson DI, Ascott N, et al. Efficacy of a 90 degree anterior fundoplication vs a total fundoplication in an experimental model. *Surg Endosc* 2000;14(9):830-3.
340. Oleynikov D, Oelschlager B. New alternatives in the management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Surg* 2003;186(2):106-11.
341. Munitiz V, Ortiz A, Martinez de Haro LF, et al. Ineffective oesophageal motility does not affect the clinical outcome of open Nissen fundoplication. *Br J Surg* 2004;91(8):1010-4.
342. Neumayer C, Ciofica R, Gadenstatter M, et al. Significant weight loss after laparoscopic Nissen fundoplication. *Surg Endosc* 2005;19(1):15-20.
343. Braghetto I, Korn O, Debandi A, et al. Laparoscopic cardiac calibration and gastropexy for treatment of patients with reflux esophagitis: pathophysiological basis and result. *World J Surg* 2005;29(5):636-44.

344. Ravi N, Al-Sarraf N, Moran T, et al. Acid normalization and improved esophageal motility after Nissen fundoplication: equivalent outcomes in patients with normal and ineffective esophageal motility. *Am J Surg* 2005;190(3):445–50.
345. Vidal O, Lacy AM, Pera M, et al. Long-term control of gastroesophageal reflux disease symptoms after laparoscopic Nissen-Rosetti fundoplication. *J Gastrointest Surg* 2006;10(6):863–9.
346. Ringley CD, Bochkarev V, Ahmed SI, et al. Laparoscopic hiatal hernia repair with human acellular dermal matrix patch: our initial experience. *Am J Surg* 2006;192(6):767–72.
347. Wagener S, Sudhakaran N, Cusick E. Watson fundoplication in children: a comparative study with Nissen fundoplication. *J Pediatr Surg* 2007;42(6):1098–102.
348. Ryou M, Thompson CC. Endoscopic therapy for GERD: does it have a future? *Curr Gastroenterol Rep* 2008;10(3):215–21.
349. Dallemagne B, Weerts JM, Jehaes C, et al. Laparoscopic Nissen fundoplication: preliminary report. *Surg Laparosc Endosc* 1991;1(3):138–43.
350. Hogan WJ, Shaker R. Life after antireflux surgery. *Am J Med* 2000;108(Suppl. 4a): 181S–91S.
351. Richter JE. Let the patient beware: the evolving truth about laparoscopic antireflux surgery. *Am J Med* 2003;114(1):71–3.
352. Spechler SJ. The management of patients who have “failed” antireflux surgery. *Am J Gastroenterol* 2004;99(3):552–61.
353. Finks JF, Wei Y, Birkmeyer JD. The rise and fall of antireflux surgery in the United States. *Surg Endosc* 2006;20(11):1698–701.
354. DeVault KR, Castell DO. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100(1):190–200.
355. Locke GR 3rd, Talley NJ, Fett SL, et al. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 1997;112(5):1448–56.
356. Bajbouj M, Becker V, Neuber M, et al. Combined pH-metry/impedance monitoring increases the diagnostic yield in patients with atypical gastroesophageal reflux symptoms. *Digestion* 2007;76(3–4):223–8.
357. Fornari F, Sifrim D. Gastroesophageal reflux and atypical symptoms: the role of impedance-pH monitoring. *Digestion* 2007;76(3–4):221–2.
358. Lundell LR, Dent J, Bennett JR, et al. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut* 1999;45(2):172–80.
359. Baker ME, Einstein DM, Herts BR, et al. Gastroesophageal reflux disease: integrating the barium esophagram before and after antireflux surgery. *Radiology* 2007;243(2):329–39.
360. Pandolfino JE, Kim H, Ghosh SK, et al. High-resolution manometry of the EGJ: an analysis of crural diaphragm function in GERD. *Am J Gastroenterol* 2007;102(5):1056–63.
361. Gastal OL, Hagen JA, Peters JH, et al. Short esophagus: analysis of predictors and clinical implications. *Arch Surg* 1999;134(6):633–6 [discussion: 7–8].
362. Hunter JG, Smith CD, Branum GD, et al. Laparoscopic fundoplication failures: patterns of failure and response to fundoplication revision. *Ann Surg* 1999; 230(4):595–604 [discussion: 6].
363. Oelschlager BK, Pellegrini CA, Hunter J, et al. Biologic prosthesis reduces recurrence after laparoscopic paraesophageal hernia repair: a multicenter, prospective, randomized trial. *Ann Surg* 2006;244(4):481–90.
364. Rice TW, Blackstone EH. Does a biologic prosthesis really reduce recurrence after laparoscopic paraesophageal hernia repair? *Ann Surg* 2007;246(6):1116–7 [author reply: 7–8].
365. Hunter JG, Swanstrom L, Waring JP. Dysphagia after laparoscopic antireflux surgery. The impact of operative technique. *Ann Surg* 1996;224(1):51–7.
366. Byrne PJ, Ravi N, Al-Sarraf N, et al. The Rossetti-Nissen fundoplication—effective in managing gastro-oesophageal reflux disease. *Surgeon* 2008;6(1):19–24.
367. Soper NJ, Dunnegan D. Anatomic fundoplication failure after laparoscopic antireflux surgery. *Ann Surg* 1999;229(5):669–76 [discussion: 76–7].

368. Kakarlapudi GV, Awad ZT, Haynatzki G, et al. The effect of diaphragmatic stressors on recurrent hiatal hernia. *Hernia* 2002;6(4):163–6.
369. Spechler SJ, Lee E, Ahnen D, et al. Long-term outcome of medical and surgical therapies for gastroesophageal reflux disease: follow-up of a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285(18):2331–8.
370. Mehta S, Bennett J, Mahon D, et al. Prospective trial of laparoscopic Nissen fundoplication versus proton pump inhibitor therapy for gastroesophageal reflux disease: Seven-year follow-up. *J Gastrointest Surg* 2006;10(9):1312–6 [discussion 6–7].
371. El-Serag HB, Sonnenberg A. Outcome of erosive reflux esophagitis after Nissen fundoplication. *Am J Gastroenterol* 1999;94(7):1771–6.
372. Rantanen TK, Halme TV, Luostarinen ME, et al. The long term results of open antireflux surgery in a community-based health care center. *Am J Gastroenterol* 1999;94(7):1777–81.
373. Vakil N, Shaw M, Kirby R. Clinical effectiveness of laparoscopic fundoplication in a U.S. community. *Am J Med* 2003;114(1):1–5.
374. Campos GM, Peters JH, DeMeester TR, et al. Multivariate analysis of factors predicting outcome after laparoscopic Nissen fundoplication. *J Gastrointest Surg* 1999;3(3):292–300.
375. So JB, Zeitels SM, Rattner DW. Outcomes of atypical symptoms attributed to gastroesophageal reflux treated by laparoscopic fundoplication. *Surgery* 1998;124(1):28–32.
376. Morgenthal CB, Lin E, Shane MD, et al. Who will fail laparoscopic Nissen fundoplication? Preoperative prediction of long-term outcomes. *Surg Endosc* 2007;21(11):1978–84.
377. de Vries DR, van Herwaarden MA, Smout AJ, et al. Gastroesophageal pressure gradients in gastroesophageal reflux disease: relations with hiatal hernia, body mass index, and esophageal acid exposure. *Am J Gastroenterol* 2008;103(6):1349–54.
378. Pandolfino JE. The relationship between obesity and GERD: “big or overblown”. *Am J Gastroenterol* 2008;103(6):1355–7.
379. Fraser J, Watson DI, O’Boyle CJ, et al. Obesity and its effect on outcome of laparoscopic Nissen fundoplication. *Dis Esophagus* 2001;14(1):50–3.
380. Patterson EJ, Davis DG, Khajanchee Y, et al. Comparison of objective outcomes following laparoscopic Nissen fundoplication versus laparoscopic gastric bypass in the morbidly obese with heartburn. *Surg Endosc* 2003;17(10):1561–5.
381. Anvari M, Bamehriz F. Outcome of laparoscopic Nissen fundoplication in patients with body mass index ≥ 35 . *Surg Endosc* 2006;20(2):230–4.
382. Winslow ER, Frisella MM, Soper NJ, et al. Obesity does not adversely affect the outcome of laparoscopic antireflux surgery (LARS). *Surg Endosc* 2003;17(12):2003–11.
383. Perez AR, Moncure AC, Rattner DW. Obesity adversely affects the outcome of antireflux operations. *Surg Endosc* 2001;15(9):986–9.
384. Shan CX, Zhang W, Zheng XM, Jiang DZ, Liu S, Qiu M. Evidence-based appraisal in laparoscopic Nissen and Toupet fundoplications for gastroesophageal reflux disease. *World J Gastroenterol*. 2010 Jun 28;16(24):3063-71.
385. Dallemagne B, Weerts JM, Jehaes C, Markiewicz S. Causes of failures of laparoscopic antireflux operations. *Surg Endosc* 1996; 10: 305-310.