



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SOCIEDAD DE BENEFICENCIA ESPAÑOLA, I.A.P.

HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO

CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN GASTROENTEROLOGÍA MÉDICA

**PAPEL DE LA IMPEDANCIA INTRALUMINAL MULTICANAL/pH-METRÍA EN LA
VALORACIÓN DE PACIENTES CON ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

LA ESPECIALIDAD EN:

GASTROENTEROLOGÍA

P R E S E N T A:

DR. CARLOS ALBERTO CERDA GALOMO

ASESOR DE TESIS

DR. EDGARDO SUÁREZ MORÁN

JEFE DE LA SECCIÓN DE FISIOLOGÍA GASTROINTESTINAL

SERVICIO DE GASTROENTEROLOGÍA

HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO

MÉXICO DF, AGOSTO 2011



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 ALVAREZ NAVARRO

Jefe del Departamento de Enseñanza e Investigación

Hospital Español de México

Dr. JORGE PEREZ MANAUTA

Profesor Titular del Curso de Gastroenterología Médica

Jefe del Servicio de Gastroenterología

Hospital Español de México

Dr. EDGARDO SUÁREZ MORÁN

Asesor de Tesis

Jefe de la Sección de Fisiología Gastrointestinal

Médico Adscrito al Servicio de Endoscopia Gastrointestinal

Servicio de Gastroenterología, Hospital Español de México

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar a mis padres, Salvador Cerda y Ma. Guadalupe Galomo a su inagotable apoyo, a su amor incondicional, a su afán de darme siempre la mejor educación, a su comprensión por aquella aventura en la literatura, a su permanencia constante a pesar de la distancia, por las sonrisas y por el abrazo cariñoso que recibo cuando regreso a casa.

En especial, las ideas y la manera de conducirme en la vida que mi padre me ha inculcado, ha hecho eco y han retumbado muy fuerte en mí, por lo que las considero mi mejor herencia.

A mis maestros en el Hospital General de México, de los cuales guardo gratísimos recuerdos y de la maestra, la Dra. Castillo Ayometzi, a la que tengo en mi colección de héroes; para mí el mencionar su nombre es sinónimo de lo que significa ser Médico. Gracias por enseñarnos a mí y a muchos otros a pensar de diferente manera, a escudriñar tan metódicamente en los males de los enfermos, en permitirme aprender el arte de la exploración física de sus propias manos; por todo esto le guardo un respeto y cariño infinitos.

Al Dr. César Rivera Benitez, por tener la confianza y haberme aceptado para formar parte de su equipo de residentes de Medicina Interna de 2007 a 2009 en el Hospital General de México, los cuales han sido de los mejores años de mi vida.

Al Dr. Jorge Pérez Manauta, por haberme elegido para formar parte de esta generación de residentes 2009-2012 (si no hubiera sido por esto, esta tesis sería de Neumología!). Al Servicio de Gastroenterología, Dr. José Luis Sanjurjo, Dr. Mauricio de Ariño, Dr. Pedro Brito, Dr. Juan Francisco Rivera Ramos, Dr. Ricardo Raña y Dr. Jaime Solana, gracias por las preguntas contestadas, por la jovialidad, por los chistes malos, por las conversaciones no médicas, por aquella copa de tinto, por los pases de visita eternos, por los breves y por los trasnochadores; pero sobretodo, por habernos guiado a mí y a mis compañeros mientras aprendíamos la especialidad.

Al Dr. Edgardo Suárez, al permitirme realizar esta tesis bajo su tutoría; además le agradezco, por todo lo que nos ha compartido respecto a la motilidad gastrointestinal, enfermedad por reflujo y trastornos funcionales, por su exigencia, por las dudas aclaradas, por las pláticas de café. Ha sido un lujo aprender de Usted.

Al Servicio de Endoscopia del H. Español: Dr. Javier Vinageras, Dr. Alberto García Menéndez, ya que para algunos, el primer contacto que tuvimos con la endoscopia fue a través de ustedes; gracias además, por los *ijoder! ¡coño! y ¡mecachis!*, por enseñarnos algunos tips de la especialidad y por las oportunidades que nos dieron.

A los médicos asociados al servicio: Dr. Felipe Zamarripa, Dr. Gregorio Blanco, Dr. Jiroyoshi Muneta, por la cercanía y la amistad, por el apoyo cuando lo necesitamos.

A los compañeros y amigos que conocí en el H. General de México, en especial a mis *brothers*, Pedro Ramírez y Oscar Bazán; y a mis compañeras y amigas, Nashiely Gil, Araceli Carrillo, Elizabeth Arriaga, Margarita Fosado y Guille Cortés, con los que compartí desvelos, cansancio, alegría, enojos, viajes, de las cuales espero que nuestra amistad dure a lo largo de los años. Me siento afortunado de conocerlos.

A mis compañeros *gastrocitos* del H. Español, Salvador Razo y Diego Angulo, por la ayuda y amistad que me brindaron durante el primer año; a Esmeralda Herrera, Fidel Mendoza, Gerardo Morales, Javier Meza y Juan Pablo Borbolla por el apoyo y ayuda mutua durante estos 3 años de especialidad, creo que formamos un buen grupo y la pasamos chingón. Les deseo suerte en lo que emprendan a futuro. Y a nuestros residentes de primer y segundo año, Nereo, Coty, Laura y Rafa, Yamil y Marcela, gracias por haber formado parte de este tramo de nuestro camino, espero que les sirvan algunas de las cosas que pudimos enseñarles, sé que sin duda llegaron a ser excelentes gastroenterólogos.

Finalmente, agradezco a todas aquellas personas que pudieron obstaculizar nuestro rumbo y a aquellas que nos alimentaron con palabras de aliento y nos secaron el rostro.

Gracias a ellas estoy donde estoy...y hoy estoy feliz.

Carlos A. Cerda Galomo
Agosto, 2011

INDICE

I. INTRODUCCION	1
II. MARCO TEORICO	
Capítulo I. Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico	2
Introducción	2
Definición de la enfermedad	3
Manifestaciones clínicas de los síndromes por reflujo	4
Síndromes esofágicos y extraesofágicos	4
Epidemiología de la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico	6
Historia Natural de la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico	6
Bibliografía	8
Capítulo II. Patogénesis de la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico	
Barrera antirreflujo	10
Mecanismos de reflujo	12
Relajaciones Transitorias del Esfínter Esofágico Inferior	12
Relajaciones del Esfínter Esofágico Inferior Inducidas por Deglución	14
Esfínter Esofágico Inferior Hipotenso	14
Hernia Hiatal	14
Depuración Esofágica de Ácido	17
Factores Gástricos	22
Bibliografía	24
Capítulo III. Monitoreo del Reflujo Esofágico: pH-metría, Bilitec, Impedancia Intraluminal Multicanal/pH-metría	
Introducción	26
Monitoreo Esofágico por pH-metría convencional	26
Monitoreo de Bilirrubina (Bilitec)	32
Impedancia Intraluminal Multicanal/pH-metría	35
Bibliografía	38

Capítulo IV. Impedancia Intraluminal Multicanal: Principios básicos, Técnicos e Importancia Clínica	
Introducción	40
Aspectos Técnicos de la Impedancia Intraluminal Multicanal/pH-metría	40
Dirección del movimiento del bolo detectado por sitios de detección de impedancia	44
Monitoreo del reflujo gastroesofágico por Impedancia Intraluminal Multicanal/pH-metría	46
Aplicación de la IIM/pH en la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico	49
Bibliografía	50
Capítulo V. Interpretación de la Impedancia Intraluminal Multicanal/pH-metría	
Introducción	52
Impedancia	52
Terminología de la IIM/pH	52
Valores normales	55
Bibliografía	57
Capítulo VI. Reflujo no ácido: Detección por Impedancia Intraluminal Multicanal/pH-metría. Significado Clínico.	
Introducción	58
Monitoreo del reflujo no ácido	58
Interpretación de la IIM/pH	58
Significado clínico del reflujo no ácido	59
Tratamiento del reflujo no ácido	60
Bibliografía	61
Capítulo VII. Utilidad de la Impedancia Intraluminal Multicanal/pH- metría en el manejo de la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico	
Introducción	62
Indicaciones para el monitoreo por IIM/pH	62
Ganancia diagnóstica en pacientes con terapia en OFF	63
Ganancia diagnóstica en pacientes con terapia en ON	64

Conclusiones	66
Bibliografía	66
III. Planteamiento del Problema y Justificación.	67
IV. Objetivo General.	70
V. Objetivos Específicos.	70
VI. Metodología.	70
a. Tipo y Diseño del Estudio.	70
b. Población y Tamaño de la Muestra.	70
c. Criterios de Inclusión.	71
d. Criterios de Exclusión.	71
e. Criterios de Eliminación.	71
f. Variables.	71
i. Cuantitativas continuas.	71
ii. Cuantitativas discretas	71
iii. Cualitativas.	71
VII. Procedimientos.	72
VIII. Análisis Estadístico.	72
IX. Relevancia y Expectativas.	72
X. Resultados.	73
XI. Discusión y Conclusiones.	79

I. INTRODUCCIÓN

La Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico representa una de las principales causas de consulta al gastroenterólogo y es además una de las condiciones más prevalentes en los países occidentales.

Los métodos de diagnóstico de la enfermedad comienzan con la prueba terapéutica con inhibidores de la bomba de protones, que de ser positiva, es diagnóstica de la enfermedad; sin embargo, una prueba negativa no la descarta. El uso de la panendoscopia se reserva para pacientes con respuesta nula o parcial a terapia médica, básicamente para excluir causas estructurales que pudieran simular los síntomas de la enfermedad.

El uso del monitoreo con pH-metría convencional asociada a índices que correlacionan la presencia de síntomas con los episodios de reflujo ácido se ha convertido en el actual método de diagnóstico de elección. Sin embargo, ésta prueba no detecta el llamado reflujo no ácido, el cual se asocia a secreciones duodenales o pancreáticas, que pueden llegar a la luz esofágica y causar síntomas.

Desde finales del siglo pasado se viene desarrollando la tecnología llamada Impedancia Intraluminal Multicanal/pH-metría. Esta prueba tiene varias ventajas respecto a la pH-metría convencional que se irán describiendo con detalle en algunos capítulos del Marco Teórico. Su uso en pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico sin duda, la convertirá en la nueva prueba diagnóstica de primera línea para esta enfermedad.

II. MARCO TEÓRICO

CAPITULO I

ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFAGICO:

Definición, Manifestaciones Clínicas, Epidemiología e Historia Natural

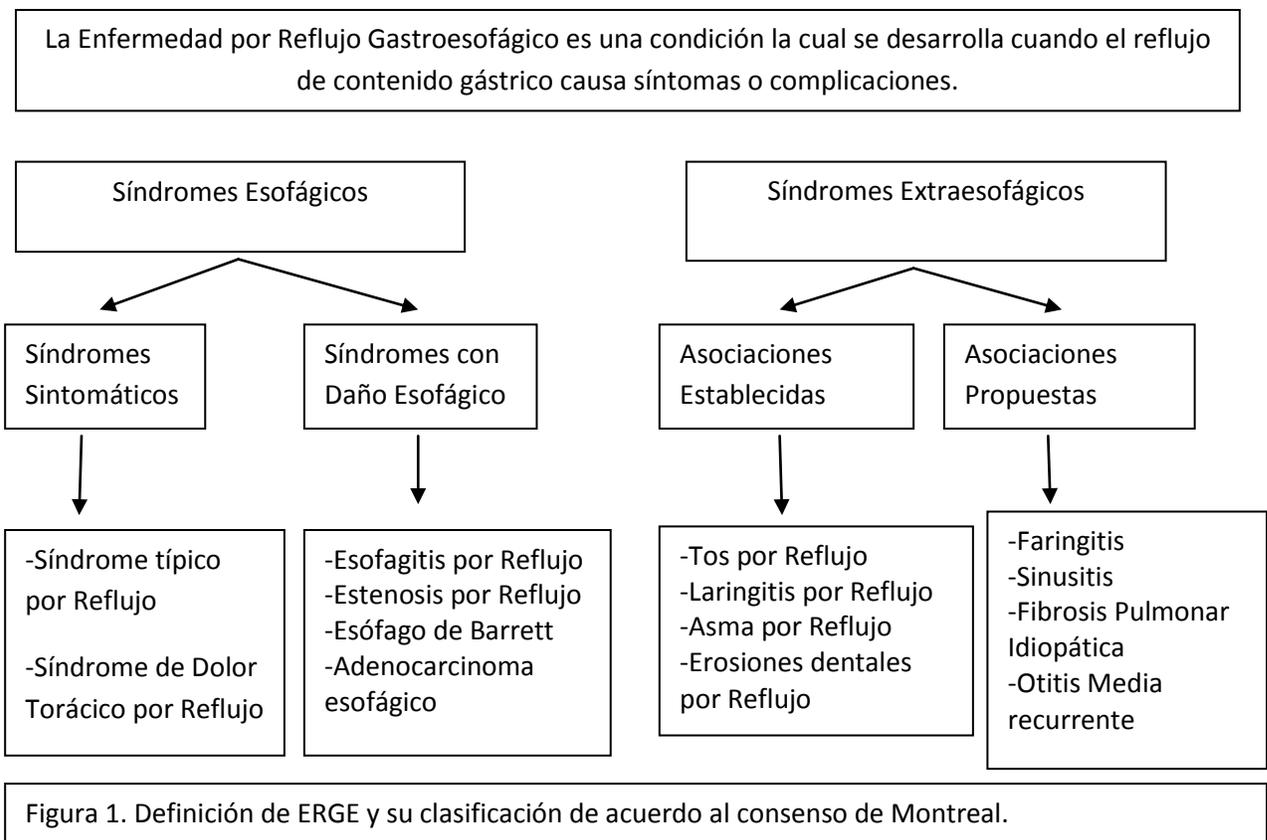
Introducción

La Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (ERGE) tiene un impacto global en la salud, sobretodo en la calidad de vida de una proporción importante de la población mundial. Las manifestaciones de la enfermedad varían dependiendo de la severidad y magnitud del reflujo y los pacientes se pueden presentar a médicos de diferentes especialidades con síntomas que pueden o no, proveer pistas respecto al origen de sus síntomas. Aunque se considera aún una enfermedad predominante de poblaciones occidentales, el cambio en la dieta, el incremento en la obesidad y otras causas han producido un incremento pronunciado en la prevalencia de la ERGE en Asia. La ERGE también se está incrementando en niños y adolescentes sugiriendo que la enfermedad puede iniciar temprano en la vida de algunos individuos. La epidemiología cambiante de la enfermedad es de interés desde un punto de vista de salud pública, por lo que son importantes las medidas que se puedan tomar para evitar nuevos aumentos en la incidencia de la enfermedad. En las pasadas 2 décadas, el principal progreso ha tenido lugar en el tratamiento de la enfermedad. Los tratamientos iniciales tenían el objetivo de reducir los síntomas, pero ahora, terapias más efectivas ofrecen la completa remisión de los síntomas de la enfermedad. A pesar de esto, una cura para la enfermedad está aún en búsqueda y la historia natural de la enfermedad continúa incierta. Por ejemplo, algunas complicaciones como las estenosis han disminuido en la prevalencia, pero la complicación más temida, el adenocarcinoma esofágico continúa incrementándose de forma alarmante en algunos países.

Definición de la enfermedad

El Grupo del Consenso de Montreal se hizo a la tarea de realizar un consenso sobre la definición y clasificación de la enfermedad basada en revisiones sistemáticas. La definición de Montreal de la ERGE establece que: la ERGE es una condición, la cual se desarrolla cuando el reflujo del contenido gástrico causa síntomas y/o complicaciones. La definición incorpora varios aspectos importantes que son críticos en las definiciones de las enfermedades. La definición incorpora un proceso fisiopatológico y está basada en síntomas, lo que permite una aplicación clínica. La definición además, es independiente de la tecnología, por ejemplo, los pacientes pueden diagnosticarse sobre síntomas típicos solos o en base a pruebas que demuestran el reflujo del contenido gástrico (v. gr. pH-metría, impedancia intraluminal multicanal) o al demostrar los efectos nocivos del reflujo (endoscopia, histología, microscopia electrónica), en la presencia de síntomas típicos o atípicos o las complicaciones ⁽¹⁾.

La Figura 1, muestra la definición y clasificación de la ERGE y sus síndromes constituyentes ⁽¹⁾.



Manifestaciones Clínicas de los Síndromes por Reflujo

Una enfermedad puede tener muchos síntomas que pueden identificar fácilmente a los pacientes que sufren de determinado síndrome clínico. Estos síndromes no son mutuamente excluyentes y dependen de las circunstancias clínicas bajo las cuales el diagnóstico se hace. Por ejemplo, los pacientes con síntomas de reflujo típico puede diagnosticarse basado en síntomas solos o se someten a pruebas de diagnóstico, la cual puede ser la base del diagnóstico, v. gr. la evidencia de esofagitis o una prueba anormal de pH.

Síndromes Esofágicos y Extraesofágicos

El espectro de la ERGE se ha expandido de un desorden esofágico primario hasta un grupo de síndromes que reflejan las diferentes manifestaciones de la enfermedad por reflujo ⁽¹⁾.

A. Síndromes Esofágicos: Sintomáticos

Hay 2 síndromes esofágicos por reflujo:

1. Síndrome de Reflujo Típico:

El síndrome de reflujo típico se define por la presencia de pirosis y/o regurgitaciones. Los pacientes pueden tener otros síntomas como dolor epigástrico o alteraciones del sueño. La pirosis se define como una sensación de ardor epigástrico (atrás del esternón). La regurgitación se define como la percepción de líquido de contenido gástrico en la boca o hipofaringe. El síndrome de reflujo típico puede diagnosticarse en base a las características de los síntomas, sin otras pruebas diagnósticas ⁽²⁾.

2. Síndrome de Dolor Torácico por Reflujo

El reflujo gastroesofágico (RGE) puede causar episodios de dolor torácico que mimetiza el dolor anginoso, sin pirosis o regurgitaciones. El dolor torácico puede ser indistinguible del dolor originado por isquemia cardiaca.

B. Síndromes con Daño Esofágico

Esofagitis por Reflujo

La esofagitis por reflujo se define endoscópicamente por “rupturas” visibles de la mucosa esofágica distal. En la práctica clínica, la evidencia endoscópica de esofagitis se observa en menos del 50% de los pacientes con síntomas típicos de ERGE. La esofagitis por reflujo es la manifestación más común de daño esofágico. La ventaja de este término, es que puede ser fácilmente documentado por endoscopia y provee un criterio objetivo para el diagnóstico. La mejoría de la esofagitis también puede usarse como un parámetro para el éxito de la terapia y correlaciona bien con la mejoría de los síntomas. De hecho, el que la inhibición del ácido ayude a sanar la esofagitis apoya la noción de que es una manifestación de la ERGE ⁽²⁾.

Esófago de Barrett y el adenocarcinoma esofágico

El grupo de Montreal también se encargó de valorar 2 áreas difíciles en la definición y clasificación del esófago de Barrett probable y comprobado. La impresión endoscópica de un posible esófago de Barrett no es siempre fiable y algunos pacientes sufren las consecuencias adversas de haber sido etiquetados como esófago de Barrett, únicamente con los hallazgos endoscópicos. El grupo de Montreal ha sugerido un término intermedio: Metaplasia sospechada endoscópicamente (MSE), este término describe hallazgos endoscópicos consistentes con esófago de Barrett que esperan evaluación histológica. El grupo de Montreal también simplifica la definición de esófago de Barrett, afirmándolo cuando las biopsias de MSE muestran metaplasia intestinal especializada; y reconociendo las posibles diferencias entre el riesgo de cáncer en pacientes con metaplasia intestinal y gástrica. El adenocarcinoma esofágico se asocia fuertemente con la enfermedad por reflujo y por lo tanto se considera una enfermedad por reflujo de larga evolución ⁽¹⁻²⁾.

C. Síndromes Extraesofágicos

El consenso de Montreal ha reconocido asociaciones significativas entre la tos crónica, laringitis crónica y asma y la ERGE, pero el grupo también reconoce que la tos, laringitis y asma son usualmente procesos mórbidos multifactoriales y que el reflujo gastroesofágico puede ser un cofactor agravante. El grupo también reconoce que raramente el RGE es la única causa de estos síndromes ⁽¹⁾.

Epidemiología de la ERGE

La epidemiología de la ERGE difiere en las diferentes regiones del mundo. En las poblaciones occidentales la enfermedad por reflujo es común y la prevalencia se ha estimado en 10-15%. Una revisión sistemática de la epidemiología de la ERGE en una base de datos de atención primaria en el Reino Unido reportó una incidencia de 4.5 por 1000 pacientes/año, siendo la obesidad, la edad avanzada y la historia de tabaquismo los factores de riesgo significativos identificados ⁽³⁾. Los pacientes con diagnóstico de ERGE tuvieron una alta incidencia de diagnósticos subsecuentes de adenocarcinoma esofágico, estenosis, tos crónica, sinusitis y problemas con el sueño. En este estudio la mortalidad de estos pacientes fue más alta en el primer año después del diagnóstico pero no en años subsecuentes. Se ha reportado también una asociación con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en otros estudios en la misma base de datos ⁽⁴⁾.

La ERGE es un problema que está creciendo en los niños. Una base de datos de niños con ERGE en el Reino Unido, encontró que la incidencia de ERGE fue de 0.84 por 1000 pacientes/año. La incidencia cae de la edad de 1 hasta los 12 años, donde se incrementa nuevamente alcanzando una prevalencia máxima a los 16-17 años (2.26 por 1000 personas/año para niñas y 1.75 por 1000 personas/año para niños). La hernia hiatal, las anomalías congénitas esofágicas y las alteraciones neurológicas fueron factores de riesgo. Aunque no hay grandes estudios prospectivos basados en población, los estudios de seguimiento de niños diagnosticados con enfermedad por reflujo sugieren que muchos de estos pacientes continúan teniendo síntomas en la adolescencia y en la juventud ⁽⁵⁾.

Los estudios basados en población han sugerido que existen diferencias entre diferentes grupos étnicos en relación a la prevalencia de la ERGE. En los Estados Unidos, un estudio encontró una alta prevalencia de síntomas de reflujo en sujetos hispanos comparados con los caucásicos. Los asiático-americanos tienen la prevalencia más baja de síntomas, pero la prevalencia fue más alta que en Asia. Una revisión sistemática encontró que la prevalencia de ERGE en Asia iba de 2.5 a 6.7%, siendo la obesidad y la hernia hiatal factores de riesgo identificados ⁽⁶⁾.

Historia Natural de la ERGE

La historia natural de la enfermedad por reflujo permanece incierta debido a que existe poca información antes del uso amplio y disponibilidad de los

antisecretorios. En estudios recientes se ha encontrado que el uso previo de antiinflamatorios no esteroideos, el uso de tabaco, la obesidad y condiciones gastrointestinales y cardiacas se asocian a un riesgo incrementado para el diagnóstico de ERGE. Además está confirmada la relación entre los síndromes extraesofágicos y el reflujo, ya que sujetos con la enfermedad tuvieron un riesgo elevado de padecer problemas respiratorios, dolor torácico y angina en el año posterior al diagnóstico, y tuvieron un riesgo relativo de 11.5 de tener una complicación de la enfermedad (úlceras, estenosis, esófago de Barrett o cáncer). La obesidad es un factor de riesgo para desarrollar ERGE y la pérdida ponderal provoca que los síntomas mejoren o desaparezcan. Además ha encontrado que entre mujeres con un índice de masa corporal (IMC) de 20.0-22.4 el *odds ratio* para síntomas frecuentes fue de 0.67 (IC 95%, 0.48-0.93), para pacientes con un IMC < 20.0, de 1.38 (95% IC, 1.13-1.67), para un IMC de 22.5-24.9, de 2.20 (95% IC, 1.81-2.66), para un IMC de 25.0-27.4, de 2.43 (95% IC, 1.96-3.01), para un IMC de 27.5-29.9, de 2.92 (95% IC, 2.35-3.62), para un IMC de 30.0-34.9, y de 2.93 (95% IC, 2.24-3.85) para un IMC de 35 o más. Un aspecto interesante de este estudio es que los síntomas de ERGE desaparecieron al producirse una pérdida de peso sustancial ⁽⁷⁾.

Otro aspecto de la historia natural que permanece en controversia, es la relación entre la enfermedad por reflujo no erosiva y la esofagitis por reflujo. Información reciente del estudio PROGERD, un estudio que sigue a los pacientes bajo tratamiento en Alemania, sugiere que los pacientes progresan entre la enfermedad no erosiva y la esofagitis erosiva. Veinticinco por ciento de los pacientes que tenían enfermedad no erosiva (ERNE) en la endoscopia basal, progresaron a esofagitis A o B de Los Angeles y 0.6% a grado C o D; 1.6% de los pacientes que tenían esofagitis grado A o B progresaron a grado C o D y 61% regresaron a ERNE; 42% de los pacientes que tuvieron esofagitis grado C o D regresaron a A o B y 50% regresaron a ERNE. En el segundo año, el 22% de los pacientes habían suspendido el tratamiento por lo menos 3 meses. Los pacientes con esofagitis grado C o D tuvieron un riesgo mayor de desarrollar esófago de Barrett, de aproximadamente 5.8% vs 1.4% de los pacientes con grado A o B y 0.5% para pacientes con ERNE. Algunas complicaciones, como la estenosis, han disminuido su frecuencia, lo cual se asocia a la disponibilidad amplia del uso de inhibidores de la bomba de protones ⁽⁸⁾.

En un estudio, el riesgo de adenocarcinoma esofágico se incremento (OR 7.7) en pacientes con síntomas de reflujo de larga evolución. También incrementan el riesgo una alta frecuencia de síntomas (más de 3 veces por semana) y una larga duración (más de 10-20 años) (OR 16-20)⁽⁹⁾. Poco se sabe de las exacerbaciones espontáneas y remisiones de la enfermedad. Evidencia indirecta sugiere que algunos pacientes pueden tener síntomas intermitentes, los cuales pueden beneficiarse de cursos cortos de tratamiento, sin requerir de tratamiento de base. En los últimos 25 años ha habido un cambio importante en la epidemiología del cáncer esofágico en los países occidentales. La incidencia de adenocarcinoma esofágico ha crecido en algunos países aunque el riesgo absoluto anual de desarrollar adenocarcinoma permanece bajo, en alrededor de 0.4%⁽¹⁰⁾.

Bibliografía

1. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R. Global consensus group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006 Aug;101(8):1900–20.
2. Vakil N. Disease definition, clinical manifestations, epidemiology and natural history of GERD. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 24 (2010) 759-764.
3. El-Serag H, Hill C, Jones R. Systematic review: the epidemiology of gastroesophageal reflux disease in primary care, using the UK general practice database. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 29:470–80.
4. García Rodríguez L, Ruigomez A, Martín-Merino E, Johanssen S, Walander MA. Relationship between gastroesophageal reflux disease and COPD in primary care. *Chest* 2008; 134:1223–30.
5. Sherman PM, Hassall E, Fagundes-Neto U, Gold BD, Kato S, Koletzko S, et al. A global, evidence-based consensus on the definition of gastroesophageal reflux disease in the pediatric population. *Am J Gastroenterol* 2009 May;104(5):1278–95.
6. Yuen E, Romney M, Toner RW, Cobb NM, Katz PO, Spodik M, et al. Prevalence, knowledge and care patterns for gastroesophageal reflux disease in United States minority populations. *Aliment Pharmacol Ther*; 2010 Jul 15.
7. Jacobson BC, Somers SC, Fuchs CS, Kelly CP, Camargo Jr CA. Body-mass index and symptoms of gastroesophageal reflux in women. *N Engl J Med* 2006 Jun 1;354(22):2340–8.

8. Labenz J, Nocon M, Lind T, Leodolter A, Jaspersen D, Meyer-Sabellek W, et al. Prospective follow-up data from the ProGERD study suggest that GERD is not a categorial disease. *Am J Gastroenterol* 2006 Nov; 101(11):2457–62.
9. Lagergren J, Bergström R, Lindgren A, Nyrén O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1999 Mar 18; 340(11):825–31.
10. de Jonge PJ, van Blankenstein M, Looman CW, Casparie MK, Meijer GA, Kuipers EJ. Risk of malignant progression in patients with Barrett's oesophagus: a Dutch nationwide cohort study. *Gut* 2010 Aug; 59(8):1030–6.

CAPITULO II

PATOGENESIS DE LA ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFAGICO

La patogénesis de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) es compleja, ya que resulta en un desbalance entre los factores de defensa del esófago (barrera antirreflujo, depuración esofágica de ácido, resistencia tisular) y los factores agresivos refluidos del estómago (acidez gástrica, secreciones duodenales).

BARRERA ANTIRREFLUJO

El primer nivel de defensa contra el daño ácido, la barrera antirreflujo, es una región anatómica compleja que incluye el esfínter esofágico inferior (EEI), la crura diafragmática, la localización intra-abdominal del EEI, el ligamento frenoesofágico y el ángulo agudo de His ⁽¹⁾.

El EEI envuelve los 3-4 cm distales del esófago y en reposo se encuentra contraído tónicamente. Es el principal componente de la barrera antirreflujo, siendo capaz de prevenir reflujo aún cuando quede completamente desplazado de la crura diafragmática por una hernia hiatal. La porción proximal del EEI es normalmente de 1.5 a 2 cm arriba de la unión escamocolumnar, mientras que el segmento distal, de aproximadamente 2cm en longitud, yace dentro de la cavidad abdominal. Esta localización mantiene la competencia gastroesofágica durante elevaciones de la presión abdominal. La presión de reposo del EEI va de 10 a 30 mm Hg con una capacidad de reserva generosa, ya que únicamente se requieren de 5 a 10 mm Hg para prevenir RGE. El EEI mantiene una zona de alta presión por el tono intrínseco muscular y por las neuronas excitatorias colinérgicas. Hay una variación diurna considerable en la presión basal del EEI; es más bajo después de los alimentos y más elevado durante la noche, y se incrementa de forma importante durante la fase III del complejo motor migratorio. También está influenciado por péptidos y hormonas circulantes, alimentos (particularmente grasas), así como por varios fármacos (Tabla 1) ².

El EEI yace dentro del hiato creado por la crura derecha del diafragma y se ancla por el ligamento freno esofágico, el cual se inserta a nivel de la unión escamocolumnar. La acción de la crura se inhibe por distensión esofágica, el vómito y durante las relajaciones transitorias del EEI (RTEEI), pero no durante la deglución. La crura diafragmática provee presión extrínseca extra a la presión intrínseca del EEI, lo que contribuye a la presión de reposo durante la inspiración y a aumentar la presión del EEI durante los periodos de aumento de la presión abdominal, como por ejemplo al toser, estornudar o inclinarse. Las contracciones de la crura producen incrementos rítmicos de alrededor de 5 a 10 mm Hg en el registro de presión del EEI. Durante la inspiración profunda y algunos periodos de mayor esfuerzo abdominal, estos cambios pueden llevar a presiones de 50 a 150 mm Hg⁽³⁾.

Tabla 1. Moduladores de la presión del Esfínter Esofágico Inferior

	Incrementa Presión EEI	Disminuye Presión EEI
Hormonas/Péptidos	Gastrina Motilina Sustancia P	Secretina Colecistocinina Somatostatina VIP
Agentes Neurales	Agonistas α -adrenérgicos Antagonistas β -adrenérgicos Agentes colinérgicos	Antagonistas α -adrenérgicos Agonistas β -adrenérgicos Antagonistas colinérgicos
Alimentos	Proteínas	Grasas Chocolate Pimienta
Otros factores	Histamina Antiácidos Metoclopramida Domperidona Cisaprida Prostaglandina F2 Baclofén	Teofilina Prostaglandinas E2 e I2 Serotonina Meperidina Morfina Dopamina Bloqueadores canales de calcio Diacepam Barbitúricos

EEI, esfínter esofágico inferior; VIP, péptido intestinal vasoactivo.

La entrada oblicua del esófago al estómago crea un ángulo agudo sobre la curvatura mayor, este es el llamado ángulo de His. En cadáveres, se ha demostrado que este ángulo crea un efecto de válvula que contribuye a la competencia de la unión gastroesofágica ⁽³⁾.

MECANISMOS DE REFLUJO

Relajaciones Transitorias del Esfínter Esofágico Inferior

Las RTEEI son el mecanismo más frecuente de reflujo en pacientes con presiones de esfínter normales, éstas ocurren independientemente de la deglución, no se acompañan de peristalsis esofágica, son de duración más larga (>10 segundos) que las relajaciones del esfínter inducidas por la deglución y se acompañan de inhibición de la crura diafragmática ⁽⁴⁾. Las RTEEI producen casi todos los episodios de reflujo en sujetos sanos y del 50-80% en los pacientes con ERGE, dependiendo de la severidad de la esofagitis asociada. Sin embargo, un estudio sugiere que una baja presión de reposo, más que las RTEEI, pueden ser el mecanismo primario del reflujo gastroesofágico (RGE) en pacientes con hernia hiatales no reductibles (Figura 1) ⁽¹⁾.

Las RTEEI no se asocian siempre con RGE. En sujetos normales 40-60% de las RTEEI están acompañadas por episodios de reflujo, comparadas con el 60-70% en los pacientes con ERGE. Los posibles factores que determinan si el reflujo ocurre incluyen: el esfuerzo abdominal, presencia de hernia hiatal, el grado de acortamiento del esófago y la duración de las RTEEI. El estímulo preponderante para las RTEEI es la distensión del estómago proximal por alimento o por gas, lo cual no es de sorprender dado que el mecanismo del eructo es precisamente a través de las RTEEI. Otros estímulos son la grasa, el estrés y un umbral baja para la deglución. Varias drogas impiden las RTEEI, las cuales incluyen los antagonistas de los receptores de colecistoquinina A (CCK-1), anticolinérgicos, morfina, somatostatina, inhibidores del óxido nítrico, antagonistas de la 5-hidroxitriptamina (5-HT)₃, y los agonistas del ácido γ -aminobutírico (GABA_B) ¹.

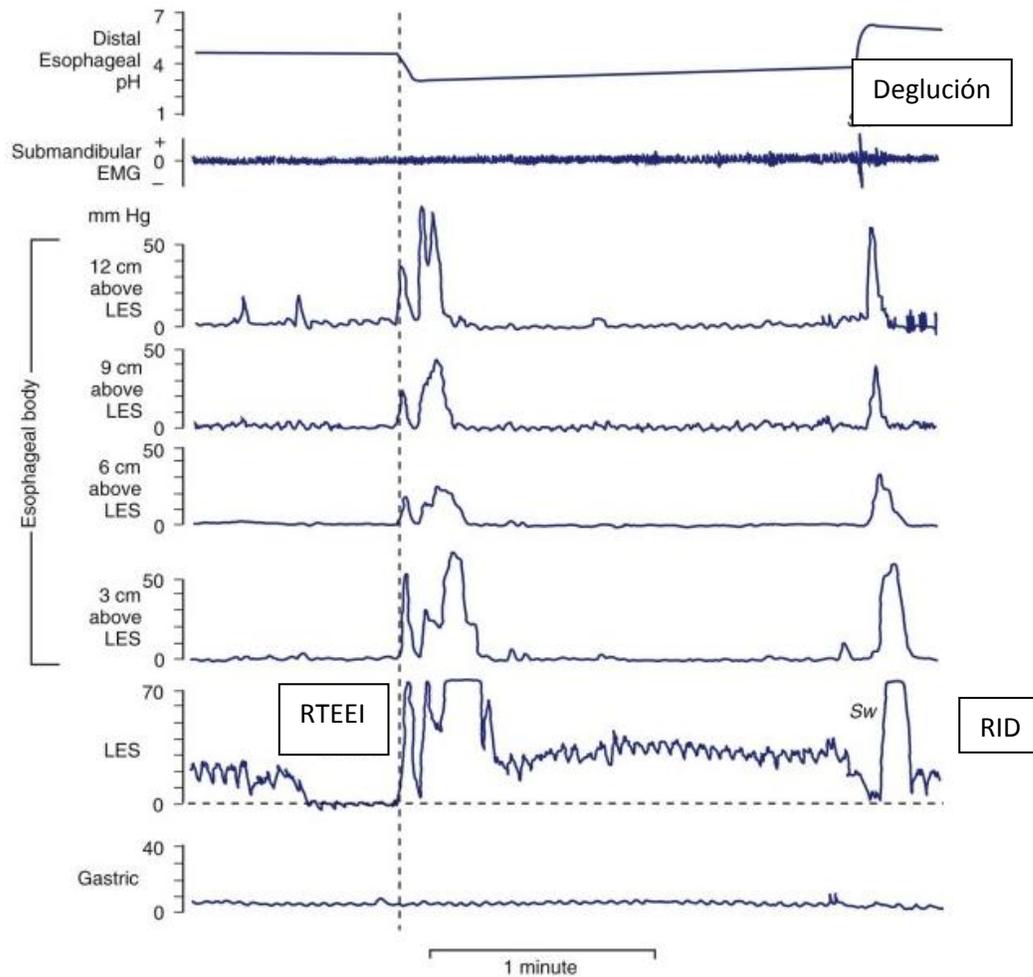


Figura 1. Ejemplo de una relajación transitoria del esfínter esofágico inferior (RTEEI) en una manometría esofágica. La presión del EEI está en relación con la presión gástrica, la cual es la indicada por la línea discontinua. La RTEEI persiste casi 30 segundos, mientras que las relajaciones inducidas por la deglución (RID), a la derecha, persisten solo por 5 segundos. Se nota también la ausencia de señal electromiográfica submandibular durante las RTEEI, la cual indica la ausencia de la deglución faríngea. Finalmente, la actividad motora esofágica asociada es diferente, la RID se asocia a peristalsis primaria, mientras que la RTEEI se asocian con una contracción vigorosa a través del cuerpo esofágico (modificado de ref. 1).

La evidencia indica que las RTEEI están mediadas por vías vagales. La distensión gástrica activa mecanorreceptores (terminaciones intraganglionares) adyacentes al cardias gástrico, que envían señales al tallo cerebral por medio de vías vagales. La secuencia estructurada de eventos motores incluyen relajación del EEI, inhibición de la crura diafragmática, peristalsis esofágica secundaria sugieren que este proceso ocurre de manera programada, probablemente controlado por el núcleo del vago. El brazo motor es el nervio vago que comparte elementos comunes con las relajaciones inducidas por la deglución (RID) ⁽⁵⁾.

Relajaciones del Esfínter Esofágico Inferior Inducidas por Deglución

Cerca de 5-10 % de los episodios de reflujo ocurren durante las RID, la mayoría de los eventos se asocian con una peristalsis incompleta o defectuosa. Durante una RID normal, el reflujo es poco común debido a que: 1) la crura diafragmática no se relaja, 2) la duración de la relajación del EEI es corta (5-10 segundos), y 3) el reflujo se previene por la onda peristáltica que se acerca. El reflujo durante RID es más común en pacientes con hernia hiatal. Esto puede ser debido a la baja complianza de la unión esofagogástrica en pacientes con hernia, lo que le permite abrirse a presiones iguales o menores que la presión intragástrica, permitiendo el reflujo de jugos gástricos acumulados en la hernia hiatal ⁽¹⁾.

Esfínter Esofágico Inferior Hipotenso

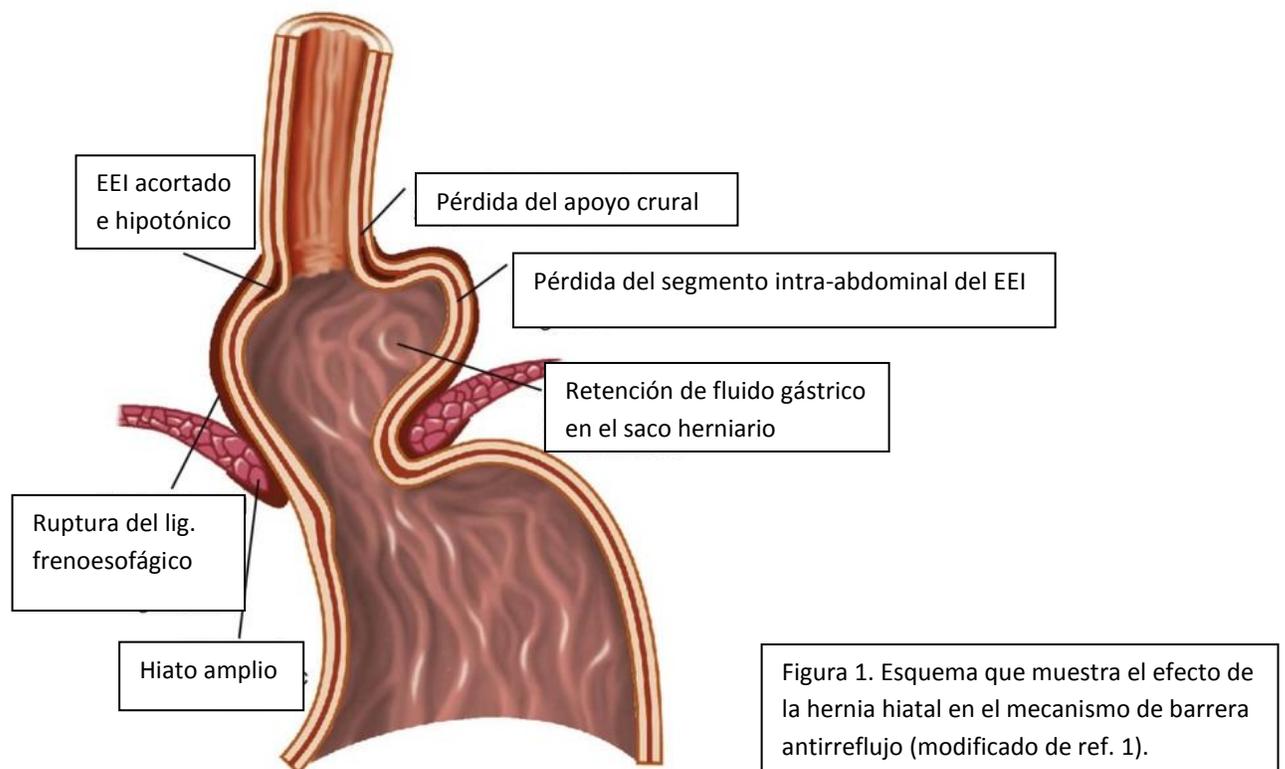
El RGE puede ocurrir en el contexto de un EEI hipotenso por 2 circunstancias, inducido por esfuerzo y el llamado reflujo “libre” (*free reflux*). El reflujo inducido por “esfuerzo” ocurre cuando un EEI hipotenso es superado y se abre, por un incremento abrupto de la presión intraabdominal ya sea por tos, por esfuerzo o agacharse. Este tipo de reflujo es poco probable que suceda cuando la presión del EEI es mayor a 10 mm Hg. El reflujo libre (*free reflux*) se caracteriza por una caída en el pH intraesofágico sin un cambio identificable en la presión intragástrica, usualmente ocurren cuando la presión del EEI es menor a 5 mm Hg. Los mecanismos responsables de un EEI hipotenso idiopático (v. gr. no como parte de una enfermedad sistémica como escleroderma) son pobremente entendidos. La presencia de una hernia hiatal reduce la presión del EEI debido a la pérdida del soporte intrínseco de la crura diafragmática; por otro lado, a veces la debilidad del EEI se debe a esofagitis, que altera las vías colinérgicas excitatorias en el esfínter, sin embargo, al sanar la esofagitis en humanos no se acompaña por un incremento en la presión del EEI ^(1,5).

HERNIA HIATAL

La contribución de la hernia hiatal a la ERGE es controversial. La opinión ha variado desde aquella que dice su presencia es sinónimo de ERGE hasta los que le niegan un rol causal. Sin embargo, hay información fisiológica y epidemiológica confirma la importancia de la hernia hiatal en pacientes con esofagitis severa, estenosis pépticas o esófago de Barrett. La hernia hiatal está presente en el 54% al

94% de los pacientes con esofagitis por reflujo, una frecuencia considerablemente alta respecto a la población sana. Otros estudios han confirmado que en los individuos con síntomas de reflujo, la presencia de hernia hiatal confiere un riesgo elevado de daño esofágico erosivo.

La hernia hiatal impide la función del EEI, por varios mecanismos, además de alterar la depuración esofágica de ácido. El reflujo es peor en pacientes que tienen una hernia no reductible, en contraste con aquellos con una hernia reductible. Las hernias no reductibles son aquellas en las que los pliegues gástricos permanecen arriba del diafragma entre las degluciones (Figura 1).



Algunos modelos estadísticos revelan una interacción entre la hernia hiatal la presión del EEI, tanto que la probabilidad de RGE se incrementa conforme la presión basal del EEI cae, un efecto que se amplifica con la presencia de hernia.

(Fig.2)

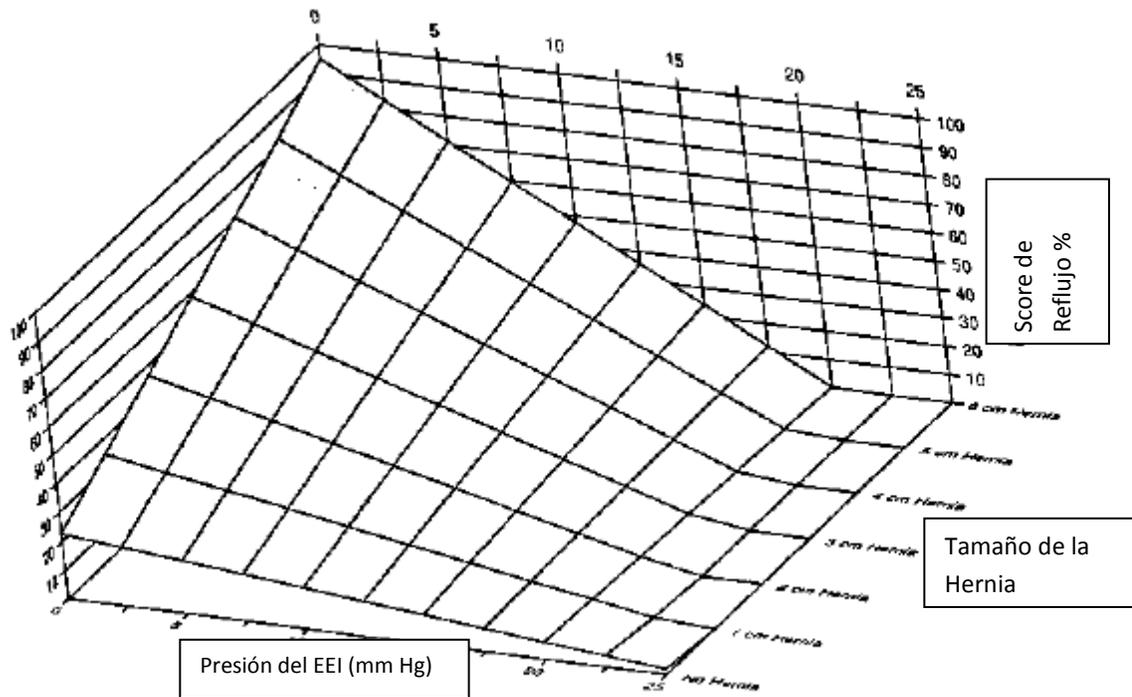


Figura 2. Modelo de la relación entre la presión del EEI, el tamaño de la HH y la susceptibilidad al reflujo gastroesofágico (modificado de ref. 5).

El desplazamiento del EEI de la crura diafragmática hacia el interior del tórax reduce la presión basal del EEI y acorta la longitud de la zona de alta presión debido principalmente a la pérdida de su segmento intraabdominal. La hernia hiatal elimina el incremento de la presión en el EEI que ocurre durante el esfuerzo e incrementa las RTEEI durante la distensión gástrica con gas. La presencia de hernias grandes, no reductibles también alteran la depuración esofágica de ácido debido a que aumentan la tendencia al reflujo de material dentro del saco herniario durante las RID. Finalmente, se ha identificado alteraciones en la complianza de la unión esofagogástrica, especialmente en pacientes con hernia hiatal, es decir, a un mismo grado de presión intragástrica, el esfínter se abre a una menor presión; estos cambios incrementan 10 y 6 veces, el reflujo de aire y líquido respectivamente ^(1,5).

La etiología de la hernia hiatal permanece poco clara. En algunas familias con ERGE se ha sugerido la posibilidad de alguna alteración hereditaria del músculo liso. Estudios en animales proponen que el reflujo por si mismo causa acortamiento esofágico promoviendo el desarrollo de hernia hiatal. Otros estudios encuentran

una asociación con obesidad y levantamiento de pesas, al debilitar el hiato esofágico.

DEPURACION ESOFAGICA DE ACIDO

El segundo nivel de defensa contra el reflujo es la depuración esofágica de ácido. Este fenómeno envuelve 2 procesos relacionados, pero separados: la *depuración de volumen*, el cual es la remoción del material refluido, y la *depuración de ácido*, el cual es la restauración de un pH esofágico normal después de la exposición a ácido, a través de saliva y de secreciones de las glándulas esofágicas. Aunque la competencia de la barrera antirreflujo determina la frecuencia y volumen del RGE, la depuración esofágica de ácido determina la duración de la exposición ácida de la mucosa y probablemente la severidad del daño a la mucosa.

Depuración de Volumen

La peristalsis esofágica limpia el volumen de ácido en las posiciones de pie y supina, pero es inoperante durante fase REM (movimientos oculares rápidos) del sueño. La peristalsis primaria se inicia con la deglución, en cambio, la peristalsis secundaria, se inicia por distensión esofágica debida a reflujo ácido, la cual es menos efectiva en aclarar el material refluido (papel protector auxiliar).

Una disfunción en la peristalsis (v. gr. contracciones peristálticas inefectivas e hipotensas [<30 mm Hg]) incrementa la frecuencia del reflujo a la par de la severidad de la esofagitis. Kahrilas y cols. encontraron que la prevalencia de disfunción peristáltica va de 25% en individuos con esofagitis leve a más del 50% en pacientes con esofagitis severa. No está claro si la esofagitis per se lleva a disfunción peristáltica o si un desorden subyacente de la motilidad del músculo liso predispone al desarrollo de la enfermedad por reflujo ⁽⁵⁾.

La gravedad contribuye a la depuración de bolo, cuando el reflujo ocurre en posición de pie. En posición supina (v. gr. al dormir) este mecanismo no opera a menos que la cabecera de la cama este elevada. Este cambio en el estilo de vida mejora marcadamente el tiempo de aclaramiento de ácido y es más benéfico en pacientes con aperistalsis (v. gr. escleroderma) ⁽⁵⁾.

Papel de la Saliva y de las Secreciones de las Glándulas Esofágicas

La saliva es el segundo factor esencial requerido para una depuración esofágica de ácido normal. Comparada con el ácido gástrico, la saliva es una base débil con un pH de 6.4 a 7.8. Aunque la saliva es inefectiva para neutralizar grandes volúmenes de ácido (1 a 10 ml), fácilmente neutraliza las pequeñas cantidades de ácido que permanecen en el esófago después de varias contracciones esofágicas. Por ejemplo se ha visto que la aspiración por succión de saliva prolonga marcadamente la depuración de ácido, a pesar de la presencia de contracciones peristálticas normales ⁽¹⁾.

Una producción reducida de saliva durante el sueño es la razón de que los episodios de reflujo nocturnos se asocian con tiempos de depuración marcadamente prolongados. La xerostomía se asocia con exposición ácida prolongada y esofagitis. El consumo de tabaco promueve el RGE, originalmente se le atribuyó al efecto de la nicotina en disminuir la presión del EEI, pero los fumadores también tienen tiempos de depuración ácida prolongados debidos a hiposalivación. Finalmente, el reflejo esófago-salivatorio está alterado en pacientes con esofagitis por reflujo y con estenosis. Este es un reflejo vaso-vagal demostrado al perfundir ácido dentro del esófago, lo cual estimula la salivación. Este reflujo explica la salivación copiosa observada en algunos pacientes con reflujo ^(1,5).

Además de la saliva, las secreciones acuosas ricas en bicarbonato de las glándulas submucosas esofágicas diluyen y neutralizan el ácido residual. El reflujo ácido en el lumen esofágico estimula estas glándulas y ayuda a neutralizar el ácido, aún si no ocurre deglución.

Resistencia Tisular

Aunque los mecanismos de depuración minimizan el tiempo de contacto del ácido con el epitelio, aún en sujetos sanos hay reflujo ácido durante el día y algunas veces en la noche. Sin embargo, solo pocos pacientes experimentan RGE sintomático y aún menos sufren ERGE. Esto es debido al tercer nivel de defensa esofágica, conocido como resistencia tisular. Conceptualmente, la resistencia tisular, se divide en factores *pre-epiteliales*, *epiteliales* y *post-epiteliales*, los cuales pueden actuar de manera conjunta para minimizar el daño nocivo que ocasiona el material gástrico refluido.

La defensa *pre-epitelial* en el esófago está poco desarrollada. No hay una capa mucosa bien definida ni una capacidad de amortiguación (*buffer*) por parte de las células para secretar iones de bicarbonato dentro de la capa acuosa. En el epitelio gástrico y duodenal, la mayoría de los iones de H^+ tienen que atravesar la capa de moco y la capa acuosa de bicarbonato antes de que pueda haber contacto con la superficie del epitelio; la difusión de la pepsina puede bloquearse mediante el moco, pero no la de los iones de H^+ , sin embargo, el H^+ se neutraliza por bicarbonato que se encuentra en la capa acuosa. A diferencia del epitelio gástrico y duodenal, la defensa preepitelial en el esófago está pobremente desarrollada, ya que la barrera mucosa-bicarbonato es una barrera inefectiva contra el daño producido por el ácido (Figura 3) ⁶.

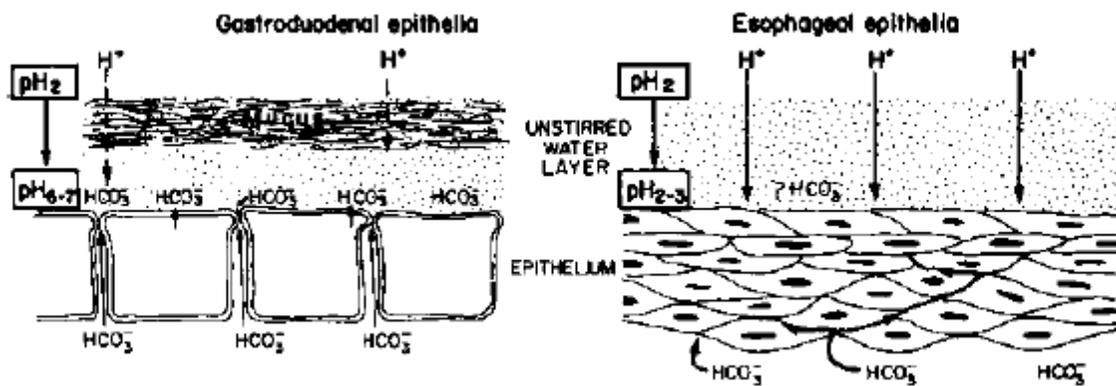


Figura 3. Defensa pre-epitelial. De lado derecho, en el epitelio gastroduodenal, la difusión de pepsina se bloquea por el moco y el H^+ por el HCO_3^- . La defensa en el esófago tiene una barrera de moco- HCO_3^- inefectiva para amortiguar los iones de H^+ (modificado de ref. 6).

La defensa *epitelial* consiste de componentes estructurales y funcionales. Los componentes estructurales incluyen las membranas celulares y uniones intercelulares complejas de la mucosa esofágica. La estructura del epitelio consta de una capa de 25-30 células de espesor de tipo escamoso no queratinizado, dividido funcionalmente en una capa basal proliferativa (estrato basal), una zona intermedia que consta de células escamosas metabólicamente activas (estrato espinoso) y una capa de 5-10 células de grosor que se compone de células muertas (estrato córneo). La mucosa esofágica se dice que es relativamente “apretada” ya que resiste el movimiento de iones a nivel intercelular y celular como resultado de uniones apretadas y de la matriz de glicoconjugados ricos en lípidos en el espacio intercelular. El ácido luminal ataca la defensa epitelial dañando las uniones,

permitiendo a los iones de hidrógeno entrar y acidificar los espacios intercelulares. Como se ha documentado por microscopia electrónica, los espacios intercelulares se expanden y eventualmente la capacidad de amortiguación de este espacio se sobrepasa, ya que produce la acidificación del citosol adyacente vía la membrana basolateral ⁽⁶⁾.

El componente funcional de la resistencia tisular incluye la habilidad del epitelio esofágico para amortiguar y hacer salir los iones H⁺. La amortiguación intracelular se acompaña por proteínas y fosfatos cargados negativamente, además de iones bicarbonato. Cuando la capacidad e amortiguación de la mucosa se sobrepasa y el pH intracelular cae, el epitelio tiene la capacidad de remover activamente o neutralizar al H⁺. Esto es posible por la acción de 2 proteínas transmembrana, una es un intercambiador Na⁺/H⁺ y el otro un intercambiador Cl⁻/HCO₃⁻ dependiente de Na⁺ (Figura 4). Después de la acidificación celular inducida por el reflujo, estos transportadores restauran el pH intracelular a través de intercambiar H⁺ por Na⁺ extracelular o al intercambiar Cl⁻ por HCO₃⁻ extracelular, respectivamente. Adicionalmente, las células esofágicas contienen dentro de su membrana un intercambiador Cl⁻/HCO₃⁻ independiente de Na⁺ que saca HCO₃⁻ del citoplasma cuando el pH intracelular es demasiado alto. Cuando las células epiteliales no son capaces de mantener el pH intracelular, pierden su habilidad para regular el volumen, por lo que aparece edema (*balloon cells*) y posteriormente la muerte celular. Otras sustancias que contribuyen a la defensa epitelial incluye el factor de crecimiento epidérmico salival, el factor de crecimiento transformante α , y la prostaglandina E₂, éstos factores aceleran el recambio celular, favorece la producción de mucina y modula de secreción de bicarbonato ⁽⁶⁾.

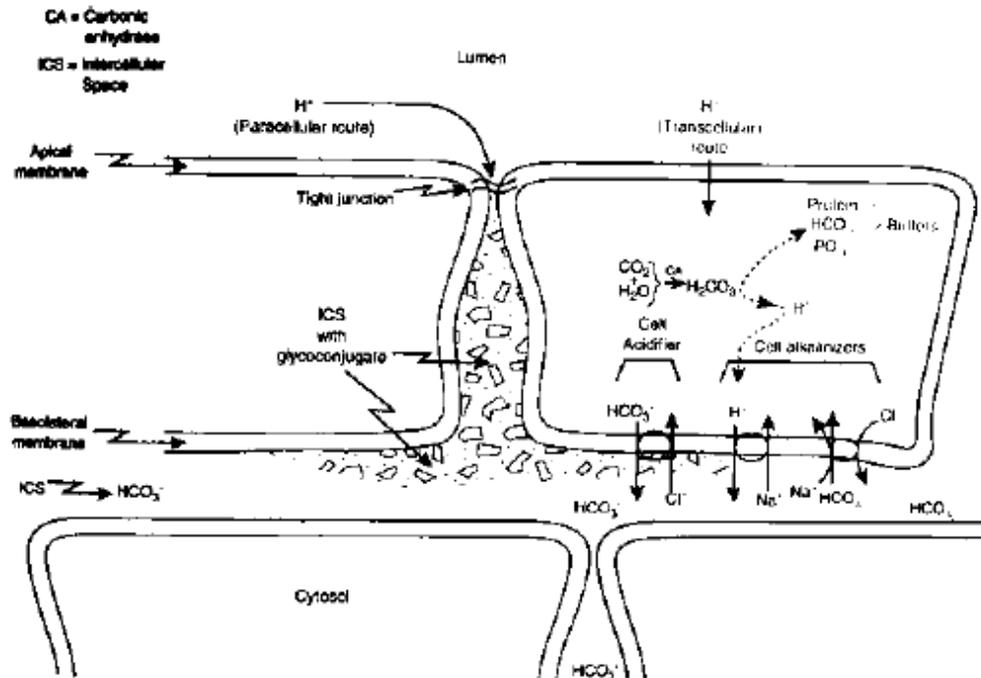


Figura 4. Defensa epitelial. La barrera estructural la conforman las membranas y las uniones intercelulares. El componente funcional incluye la amortiguación intracelular por proteínas cargadas negativamente y HCO₃⁻ y la salida de H⁺ para la regulación del pH intracelular (modificado de ref. 6).

Se ha comprobado que la dilatación de los espacios intercelulares son los marcadores más tempranos de daño epitelial esofágico. Estas alteraciones se producen por la exposición al ácido y a la pepsina durante el reflujo gastroesofágico; estas dilataciones pueden ser valoradas de forma cuantitativa con microscopia electrónica, aunque pueden ser reconocidas también con microscopía de luz. Se dice que la longitud normal de estos espacios es de aproximadamente 1.69 μ, pero en pacientes sintomáticos se encuentran dilatados por lo menos 3 veces más que los controles. No se observan diferencias estadísticas entre pacientes con esofagitis y pacientes con enfermedad no erosiva. Se especula que esta permeabilidad aumentada puede explicar los síntomas (pirosis), lo cual es apoyado por la presencia de receptores neuronales sensoriales dentro del espacio intercelular, solo unas pocas capas debajo de la luz esofágica ⁽¹⁾.

La defensa *post-epitelial* consiste básicamente de la irrigación sanguínea del esófago. El flujo sanguíneo entrega oxígeno, nutrientes y bicarbonato, así como remueve H⁺ y CO₂, manteniendo un equilibrio ácido-base normal. El flujo

sanguíneo que llega al esófago se incrementa en respuesta a stress que produce el ácido luminal. El daño tisular también estimula la proliferación tisular, lo cual produce en engrosamiento de la capa basal del epitelio. A diferencia del estómago, donde el daño a la mucosa puede repararse en horas, el esófago se repara más lentamente, de días a semanas. La supresión ácida con inhibidores de bomba, ha demostrado revertir los cambios histológicos característicos del reflujo, incluyendo en hiperplasia de capa basal y la dilatación de los espacios intercelulares ^(1,6).

FACTORES GASTRICOS

Los factores gástricos (volumen y componentes del material refluido gástrico) son potencialmente importantes en la producción de esofagitis. La acidez gástrica determina el grado de daño mucoso, al incrementar el volumen gástrico aumenta la frecuencia de RTEEI, haciendo que más contenido gástrico sea capaz de refluir.

Secreción Gástrica de Ácido

El ácido y la pepsina activada son los ingredientes clave en la esofagitis; en estudios animales, el ácido solo causa daño mínimo a un pH menor de 3, principalmente por desnaturalización de proteínas. Sin embargo, el ácido combinado con pequeñas cantidades de pepsina provoca una disrupción de la barrera mucosa, provocando un aumento en la permeabilidad de H⁺, cambios histológicos y hemorragia. Apoyando estos estudios animales, series clínicas encontraron que el daño esofágico, de ERGE no erosivo a esófago de Barrett, iba incrementándose de forma paralela la frecuencia y duración de reflujo ácido con un pH menor de 4. A la inversa, la perfusión esofágica de animales con solución con pepsina de pH de 4 a 7.5 produce daño y permeabilidad mucosa mínima. Estas observaciones son la piedra angular del tratamiento antisecretor de ácido para el tratamiento de la ERGE ^(1,6).

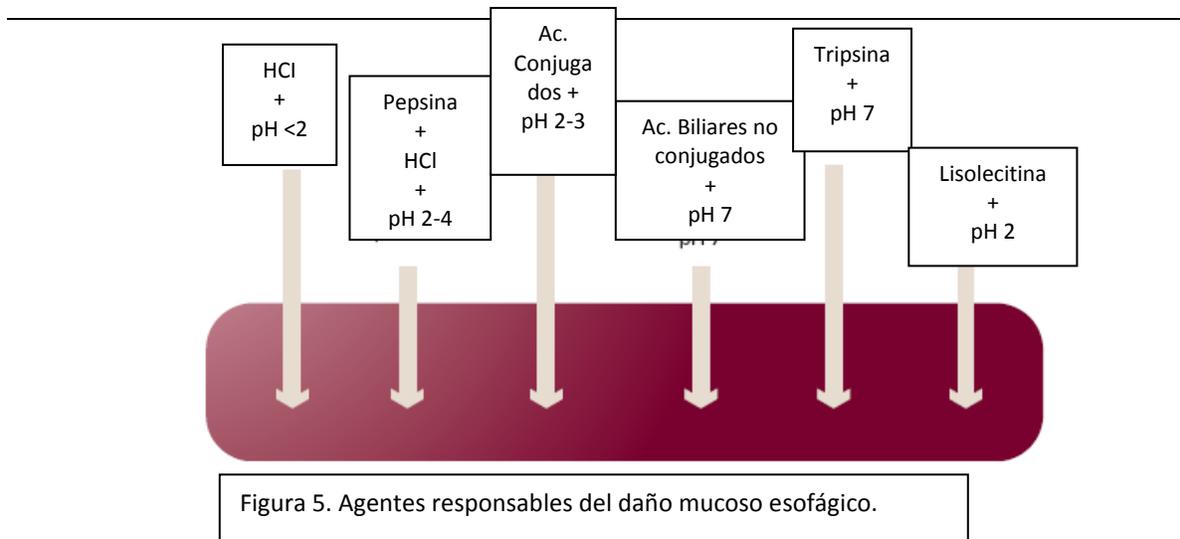
La secreción gástrica de ácida es normal en los pacientes con ERGE. Por ejemplo, se ha descubierto que las secreciones de ácido y pepsina promedio en estado de ayuno y de concentraciones máximas no son diferentes entre pacientes con esofagitis y controles sanos. Por otro lado, la distribución local de ácido puede ser más relevante en la patogénesis de la ERGE, ya que se ha sugerido que la unión esofagogástrica puede no ser susceptible del efecto amortiguante de los alimentos, permaneciendo con un pH ácido (aproximadamente de 1.6) comparado con el

cuerpo del estómago (pH 4.7); este ácido puede extenderse del cardias hacia el esófago distal y puede contribuir a la alta prevalencia de la enfermedad en esta localización ^(5,6).

La infección por *H. pylori*, especialmente con la cepa cagA+, es un agente biológico antisecretor que disminuye la acidez gástrica, de modo que posiblemente proteja del desarrollo de esofagitis severa y de esófago de Barrett. La producción de ácido puede disminuir por varios mecanismos: 1) gastritis de cuerpo severa, la cual con el tiempo progresa a gastritis multifocal atrófica, 2) incremento de la secreción alcalina gástrica (bicarbonato), la cual regresa a la normalidad después de la erradicación de *H. pylori* y 3) la producción de amonio por la bacteria. Después de la erradicación de *H. pylori*, la mucosa del cuerpo se regenera hacia la normalidad, se incrementa la secreción de ácido y potencialmente puede contribuir a los reportes de esofagitis después de la erradicación de la bacteria ⁽¹⁾.

Reflujo Duodenogástrico

Además del ácido y la pepsina, el contenido duodenal puede ser dañino a la mucosa esofágica. Estudios en animales demuestran que ácidos biliares conjugados producen daño mayor en la presencia de ácido y pepsina, mientras que la tripsina y los ácidos biliares no conjugados son dañinos en un ambiente más neutral. Estos experimentos sugieren que el reflujo duodenogástrico dentro del esófago predispone a complicaciones de la ERGE. Sin embargo, la medición exacta del reflujo duodenogástrico es difícil. Tradicionalmente se medía indirectamente al medir el pH esofágico mayor a 7; sin embargo, en base a nueva tecnología (Bilitec) que mide la bilirrubina, el pigmento más común de la bilis, independientemente del pH, sabemos que esta técnica no es exacta. Se ha demostrado que el reflujo de ácido y de bilis se incrementan a través del espectro de la ERGE, lo cual sugiere un papel sinérgico en el desarrollo de esofagitis y sus complicaciones. Adicionalmente, la supresión ácida agresiva con IBP reduce el reflujo ácido y duodenogástrico al disminuir el volumen de contenido gástrico disponible para refluir dentro del esófago (Figura 5) ⁷.



Vaciamiento Gástrico Retardado

La importancia del vaciamiento gástrico retardado en la patogénesis de la ERGE es controversial. Se ha encontrado una incidencia de 6-38% de retardo de vaciamiento gástrico, independientemente de la severidad de la esofagitis. Sin embargo, el retardo en el vaciamiento es un factor importante en el desarrollo de ERGE en algunos grupos como pacientes diabéticos con neuropatía periférica autonómica⁽¹⁾.

Bibliografía

1. Richter JE, Friedenburgh FK. Capítulo 42. Gastroesophageal Reflux Disease 705-727. En: Sleisenger and Fordtrans's. Gastrointestinal and Liver Disease Pathophysiology, Diagnosis, Management. Vol I. 9 Ed. Saunders Elsevier.
2. Dodds WJ, Dent J, Hogan WJ, Helm JF, Hauser RG, Patel GW, Egide M. Mechanisms of gastroesophageal reflux in patients with reflux esophagitis. N Engl J Med 1982; 307:1547-1552.
3. Mittal RK, Balaban DH. The esophagogastric junction. N Engl J Med 1997; 336: 924-932.

4. Holloway RH, Penagini R, Ireland AC. Criteria for objective definition of transient lower esophageal sphincter relaxation. *Am J Physiol* 1995; 268:G128–G133.
5. Kahrillas PJ, Guoxiang S. Pathophysiology of Gastroesophageal Reflux Disease. The Antireflux Barrier and Luminal Clearance Mechanisms. Chapter 5. En: Orlando R. *Gastroesophageal Reflux Disease*. Marcel Dekker, Inc 2000.
6. Orlando RC. Pathophysiology of Gastroesophageal Reflux Disease: Offensive Factors and Tissue Resistance. Chapter 6. En: Orlando R. *Gastroesophageal Reflux Disease*. Marcel Dekker, Inc 2000.
7. Cassani L, Vaezi M. The role of bile reflux in Barret's esophagus. *US Gastroenterology and Hepatology Review* 2011, (7) 12-16

CAPITULO III

MONITOREO DEL REFLUJO ESOFAGICO: pH-METRIA, BILITEC, IMPEDANCIA INTRALUMINAL MULTICANAL/pH-METRIA

Introducción

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) es el diagnóstico gastrointestinal más frecuente en la consulta externa. Por tanto, se utilizan varios abordajes para diagnosticar ERGE como causa de síntomas esofágicos o extraesofágicos.

La endoscopia superior es el *gold standard* para la identificación de erosiones esofágicas, que se consideran el hallazgo característico de la enfermedad erosiva, pero se sabe que alrededor del 70% de los pacientes con síntomas esofágicos tienen hallazgos normales en el esófago. Otro método diagnóstico es la terapia empírica con inhibidores de la bomba de protones (IBP) que se usa como el primer paso para evaluar a los pacientes con síntomas sugestivos de ERGE y cuya respuesta a la terapia establece el diagnóstico de ERGE con una sensibilidad de 75-92% y una especificidad de 55-90%, estos factores tuvieron impacto en el uso de otros métodos para el diagnóstico de ERGE.

Los métodos de monitoreo de pH esofágico se desarrollaron en laboratorios especializados y tienen como objetivo la identificación de cantidades anormales de reflujo gastroesofágico en el esófago y/o clarificar la relación entre los síntomas esofágicos y los episodios de reflujo. Los métodos más comúnmente usados incluyen la pH-metría (a través de catéter o inalámbrica), el monitoreo de impedancia-pH y el de bilirrubina.

Monitoreo Esofágico por pH-metría convencional

La pH-metría es aún la herramienta clínica más ampliamente usada para monitorizar el reflujo gastroesofágico. Después de la publicación de los valores normales por Johnson y DeMeester la técnica se usa tanto en el entorno clínico como de investigación ⁽¹⁾. Durante el transcurso del tiempo, el monitoreo por pH-metría se ha convertido en el método *gold standard* para el diagnóstico de ERGE, ya que provee información sobre la exposición ácida distal y la asociación de los

síntomas con los episodios de reflujo ácidos. Esta prueba se realiza ahora de forma estacionaria o ambulatoria, con un catéter posicionado o más recientemente con sistemas inalámbricos.

Indicación

En pacientes con síntomas persistentes bajo terapia supresora a los que se les realiza una pH-metría (*ON therapy*) caerán dentro de una de 3 categorías: (1) Pacientes con supresión ácida inadecuada a pesar de manejo con IBP, cuyos síntomas se relacionan a reflujo ácido, (2) Pacientes con supresión ácida adecuada bajo tratamiento, pero con un número anormal de episodios de reflujo, cuyos síntomas se relacionan a reflujo no ácido y (3) pacientes con síntomas esofágicos independientes de reflujo gastroesofágico. A pesar de sus limitaciones metodológicas, aún es una prueba muy exacta en la cuantificación de la exposición ácida esofágica distal. En pacientes sin terapia con IBP (*OFF therapy*), se considera todavía el *gold standard* para diagnosticar o excluir ERGE ⁽¹⁰⁾. Otra indicación importante es en el escenario quirúrgico para aquellos que se consideran para manejo por funduplicatura; en este grupo de pacientes, es esencial contar con una prueba de reflujo anormal antes de la intervención.

Prueba bajo Terapia Supresora de Ácido: ON vs OFF

Hay un gran debate sobre si la pH-metría debe realizarse bajo el tratamiento de IBP (ON) o sin ella (OFF). Generalmente, esta decisión depende de las pruebas y terapias empíricas realizadas previamente, así como de la probabilidad pre-test para ERGE. En pacientes con síntomas atípicos de ERGE y sin signos endoscópicos de esofagitis la probabilidad de pre-test es baja. En esta situación, la exposición ácida distal y la asociación de síntomas negativos durante la prueba en OFF descartan al reflujo como causa de los síntomas del enfermo. Muchos argumentan que la pH-metría en pacientes sin esofagitis y síntomas típicos que se evalúan para cirugía debe hacerse bajo terapia OFF. La terapia OFF es más difícil de interpretar cuando es anormal, ya que el reflujo anormal no es necesariamente la causa de los síntomas del paciente. En estas instancias, desarrollar un análisis síntomas-reflujo es importante para determinar si existe una relación entre los dos. Si un paciente tiene una probabilidad pre-test alta para ERGE con síntomas típicos refractarios con una dosis adecuada de IBP, es útil realizar la prueba en ON. Aunque no es muy común, el reflujo ácido puede persistir aún en pacientes que toman IBP 2 veces al

día. Estos pacientes se pueden manejar incrementando la dosis del medicamento o ser referido para un procedimiento antirreflujo. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con síntomas refractarios en tratamiento con IBP tienen un número normal de episodios de reflujo ácido.

Actualmente, las guías sobre el monitoreo esofágico de pH del Colegio Americano de Gastroenterología citan 3 razones para la realización de la pH-metría en ON ⁽³⁾:

1. Frecuentemente hay exposición esofágica ácida anormal en pacientes que toman IBP una vez al día.
2. Los pacientes que tienen complicaciones más severas de reflujo (altos grados de esofagitis y esófago de Barrett) tienen menores tasas de normalización del pH, aún bajo dosis doble de IBP.
3. El rendimiento diagnóstico de la pH-metría es mayor en pacientes que se presentan con síntomas de reflujo típicos que en aquellos con síntomas extraesofágicos.

Realización de la pH-metría con catéter

La preparación del sistema de monitoreo incluye la calibración de los sensores de pH previo al uso, en soluciones amortiguadas; se utilizan 2 sustancias de calibración de forma habitual, una en el rango ácido (pH 1-4) y otra en el rango neutro (pH 6-7). Por convención el catéter se coloca 5 cm arriba del borde proximal del EEI, esta localización minimiza los artefactos potenciales que pueden resultar de la migración del catéter dentro estómago durante las deglución. Después de la colocación correcta de los electrodos de pH, se les dan las instrucciones al paciente, lo que es importante para tener un adecuado registro. A los pacientes se les pide llevar a cabo sus rutinas diarias usuales y tratar de reproducir situaciones que causan los síntomas. Se les pide además, mediante oprimir una tecla, proporcionen información respecto a los alimentos, medicamentos y cambios en la posición del cuerpo. La mayoría de los dispositivos permiten el almacenaje de los eventos, contando con teclas pre-determinadas para los alimentos, posición corporal y síntomas. Aunque la mayoría de los centros graban un periodo de 22-24 hs, otros informan que estudios más cortos (16 hs) proporcionan información precisa y mejora el cumplimiento del paciente ⁽⁴⁾.

Monitoreo de pH sin catéter (sistema Bravo)

La cápsula de pH es un sistema de pH-metría sin catéter el cual consiste en un electrodo de pH de antimonio, un transmisor de radio, y una batería contenida en una cápsula, cuyas medidas son de 6 mm x 5 mm x 25 mm. La información de la cápsula es transmitida por telemetría a una frecuencia de 433 MHz a 6 intervalos por segundo. Las 2 principales ventajas de este dispositivo son la ausencia de catéter en la faringe o nariz del paciente, además de proporcionar un monitoreo mucho mayor (usualmente de 48-96 horas). Un estudio encontró que la probabilidad de asociación de síntomas se incrementó 15% cuando se usó por 48 horas.

La colocación de la cápsula se realiza con la ayuda de una endoscopia o manometría. A diferencia del catéter de pH, el cual se coloca 5 cm por arriba del EEI manométrico, la cápsula inalámbrica se coloca 6 cm por arriba de la unión escamocolumnar identificada por endoscopia, una vez unido a la mucosa del esófago, la cápsula de pH no se mueve o migra dentro del estómago ⁽⁴⁾.

La información se interpreta de forma similar a la información obtenida por catéter. Los valores normales proponen un porcentaje de tiempo con pH <4 que exceda 5.3% como el valor para separar una exposición ácida esofágica distal anormal. Los parámetros de asociación de síntomas se calculan de la misma manera que para la pH-metría con catéter ⁽⁵⁾.

Interpretación de la pH-metría

Independientemente si es realizada con catéter o de forma inalámbrica, la pH-metría identifica los episodios de reflujo gastroesofágico como una caída abrupta en el pH por debajo de 4.0. (Figura 1). Hay 6 parámetros que se analizan durante el monitoreo y que determinan si el paciente tiene reflujo esofágico anormal; estos parámetros incluyen:

1. El % de tiempo con pH esofágico <4 en el periodo total del monitoreo.
2. El % de tiempo con pH esofágico <4 en posición supina.
3. El % de tiempo con pH esofágico <4 en posición de pie.
4. El número total de episodios de reflujo.

5. El número de episodios de reflujo > 5 minutos.
6. El tiempo del episodio de reflujo más largo.

Las razones para usar el valor de corte de 4.0 como un parámetro útil incluyen observaciones sobre la actividad proteolítica de la pepsina que cae rápidamente en soluciones arriba de 4.0, además de que la mayoría de los síntomas típicos de reflujo se reportan más frecuentemente en valores de pH intraesofágico debajo de 4.0.

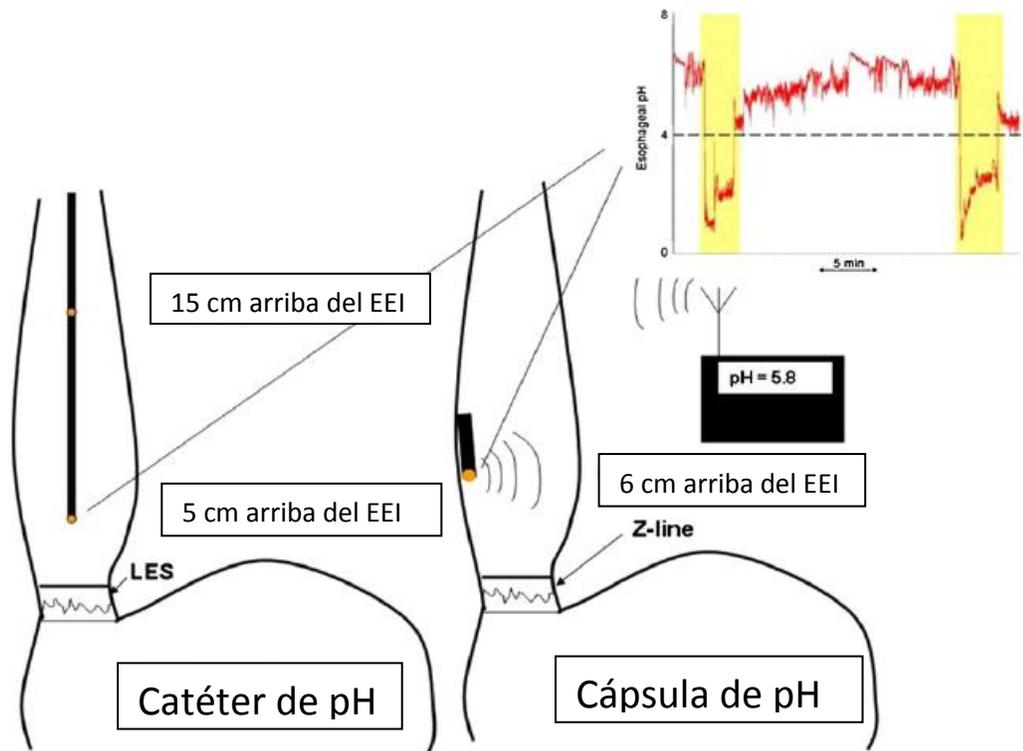


Figura 1. Episodios de reflujo identificados por pH-metría convencional e inalámbrica

Tabla 1. Valores Normales del Monitoreo pH-24h	
Variable	Valores Normales
% Tiempo total de pH < 4.0 (min)	
Periodo Total	< 4.2 %
Periodo de pie	< 6.3 %
Periodo supino	< 1.2 %
Número de episodios de reflujo	
Total	< 50
Más largo de 5 min	< 3
Duración del episodio más largo	< 9.2 min
Aclaramiento esofágico	2-4 s
Índice de síntomas	50 %
Puntuación Total de Demeester	(14.72 percentile)
Modificado de ref. 1	

En la evaluación del ERGE, los parámetros más comúnmente usados son: el porcentaje (%) total de tiempo con pH<4 o el score de DeMeester (un score que usa los valores medios de los parámetros descritos anteriormente, cuyo puntaje anormal es >14.7)(Tabla 1).

Además de estos, existen 3 índices diferentes para correlacionar los síntomas del paciente a reflujo observado durante la pH-metría, estos índices son componentes importantes de la valoración de la relación entre el reflujo y los síntomas típicos (pirosis, regurgitación) o los atípicos (dolor torácico, tos). Los 3 principales incluyen el Índice de Síntomas (IS), Índice de Sensibilidad de Síntomas (ISS) y la Probabilidad de Asociación de Síntomas (PAS). Para el cálculo de éstos se usa la información del monitoreo de 24hs y el diario de registro de las actividades del paciente. El IS es el porcentaje de episodios de síntomas que se relacionan al reflujo, y se calcula de la siguiente manera:

$$\frac{(\text{Número de episodios de síntomas relacionados a pH } < 4)}{(\text{Número total de episodios de síntomas})} \times 100$$

El IS se considera positivo cuando es mayor o igual a 50%. Un IS para síntomas típicos (pirosis) mayor o igual a 50% tiene una sensibilidad de 93% y especificidad de 71% para diagnosticar reflujo ácido. Este índice está limitado por el hecho de que no toma en cuenta el número total de episodios de reflujo que ocurren ^(3,4).

Un segundo parámetro de asociación es el Índice de Sensibilidad de Síntomas (ISS), el cual intenta aclarar cuantos episodios de reflujo fueron sintomáticos, y se calcula:

$$\frac{(\text{Número de episodios de síntomas relacionados a pH}<4)}{(\text{Número total de episodios de reflujo})} \times 100$$

El ISS se considera positivo cuando es mayor o igual a 10%. Desafortunadamente el ISS es de valor clínico limitado fuera de escenarios de investigación. El tercero y más complejo índice es la probabilidad de asociación de síntomas (PAS), se calcula al dividir el total de registro de pH de 24hs en segmentos de 2 minutos, en cada uno de estos segmentos se determina si hubo episodios de reflujo y si se reportaron síntomas. Luego, esta información se resume en una tabla de 2x2. La asociación entre reflujo y síntomas se calcula usando la prueba exacta de Fisher. Una PAS mayor de 95% se considera positivo e indica que la probabilidad de que la asociación de reflujo y los síntomas sea debida al azar es menor al 5% ⁽⁴⁾. Una PAS positiva sugiere que los síntomas del paciente son probablemente secundarios a reflujo.

En resumen, ambas modalidades la que incluye catéter y la inalámbrica usan el pH bajo para detectar reflujo gastroesofágico, esto permite cuantificar la exposición ácida esofágica y valorar la asociación entre los síntomas y los episodios de reflujo ácido. Hay una vasta experiencia en éste método, lo que ha establecido a la pH-metría como el *gold standard* en el monitoreo de reflujo gastroesofágico.

Monitoreo de Bilirrubina (Bilitec)

La pH-metría esofágica nos provee información sobre los episodios de reflujo ácido que alcanzan el esófago distal; sin embargo, otros componentes del contenido gástrico pueden tener un papel en el desarrollo de lesiones esofágicas, como la bilirrubina. El rol del reflujo duodenogastroesofágico o reflujo biliar en la

patología del ERGE ha sido sujeto de muchas investigaciones y ha emergido como tópico de diferentes estudios. Actualmente el método disponible para uso clínico es el método espectro-fotométrico Bilitec 2000 (Medtronic, Inc).

El sistema incorpora una pequeña cámara de fibra óptica espectrofotométrica que mide la absorción de luz a una longitud de onda de 470 nm. Los valores de absorción que exceden 0.14 son indicativos de la presencia de bilirrubina en el material refluido (Figura 2). De forma similar a la pH-metría, el sensor de bilirrubina montado en un catéter se coloca transnasalmente en el esófago distal y se posiciona a 5 cm por arriba del borde proximal del esfínter esofágico inferior. Las indicaciones ambulatorias son iguales a las de pH-metría; alguna de las diferencias es que se debe de seguir una dieta “blanca”, toda vez que los alimentos y bebidas con colorantes pueden influenciar la medida espectrofotométrica de bilirrubina. Aunque el Bilitec puede usarse como una herramienta única, en la práctica clínica se combina con la pH-metría para valorar ambos tipos de reflujo el gastroesofágico y el duodenogastroesofágico ⁽⁵⁾.

Interpretación del Bilitec

De forma análoga a la exposición ácida del esófago, el monitoreo por Bilitec provee información sobre la exposición del esófago distal a la bilis como un porcentaje de tiempo de absorción de bilirrubina >0.14. En términos de asociación de síntomas, la elevación y descenso de la absorción de bilirrubina no son tan rápidos como los cambios en la pH-metría. Aunque en teoría los mismos parámetros de asociación de síntomas de pH-metría pueden calcularse para Bilitec, estos parámetros tienen inconvenientes inherentes a lo mencionado de la “lentitud” de los cambios en la absorción de bilirrubina.

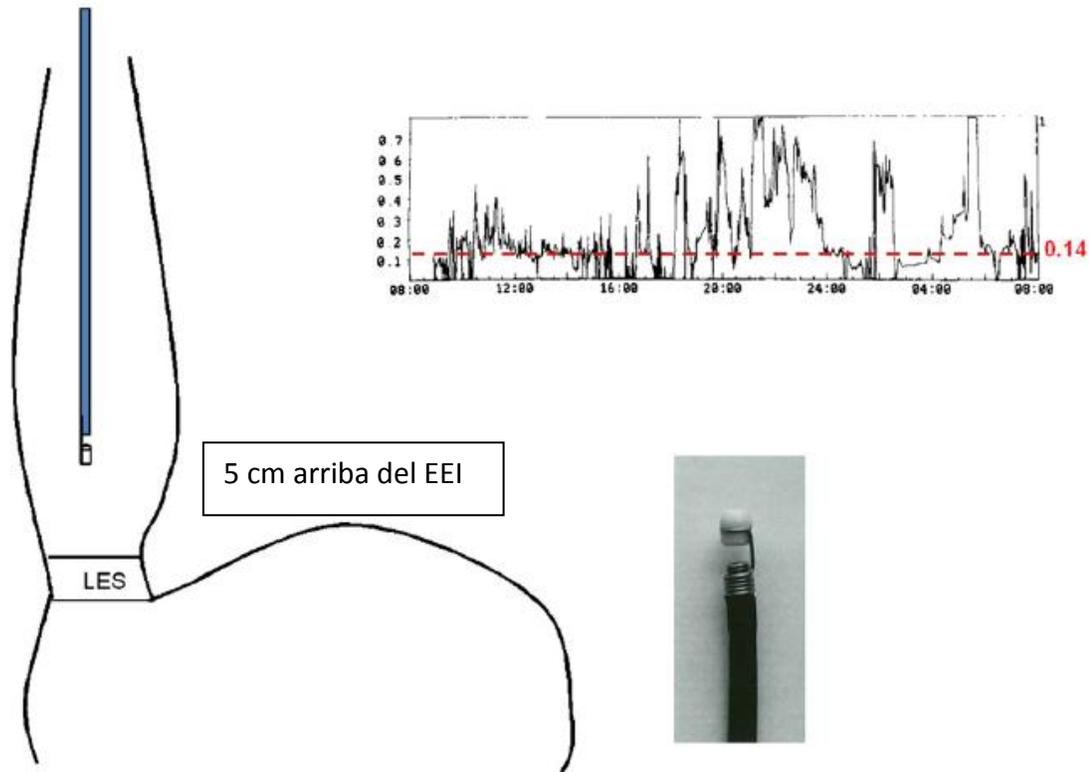


Figura 2. Monitoreo de bilirrubina Una pequeña celda fotométrica se coloca en el extremo distal del esófago. Los valores de absorción que excedan 0.14 se consideran indicativos de la presencia de bilirrubina.

Relevancia Clínica del Monitoreo de Bilirrubina

Los valores normales para el monitoreo de bilirrubina sin terapia supresora de ácido se reportó por Vaezi y Richter⁽⁶⁾ como parte de un estudio que evaluaba la relación entre pH, bilis y daño esofágico en 20 sujetos sanos, 30 pacientes con ERGE (erosivos y no erosivos) y 20 pacientes con esófago de Barrett (EB). La exposición ácida distal y la exposición de bilirrubina esofágica distal se incrementaron de forma paralela a la severidad de la enfermedad: % tiempo pH<4 en sanos, 1.5%; pacientes con ERGE no erosivo, 7.0%; pacientes con esofagitis erosiva, 15.4%; pacientes con EB no complicado, 14.7% y pacientes con EB complicado, 22.8%, mientras el porcentaje del tiempo total de absorción de bilirrubina que excedió 0.14: 0.4% en sanos, 3.2% en ERGE no erosivo, 14.6% en esofagitis erosiva, 23% en pacientes con EB no complicado y 46% en pacientes con EB complicado. Además se encontró una correlación significativa entre % de tiempo con pH<4 y la absorción de bilirrubina >0.14, estos hallazgos refuerzan el

concepto de sinergismo entre el contenido ácido y duodenal (en particular ácidos biliares) para causar lesiones esofágicas ⁽⁶⁾.

Marshall y cols. ⁽⁷⁾ investigaron la relación entre el reflujo ácido y biliar en 113 pacientes con síntomas de reflujo y ERGE no erosivo (n=63), esofagitis erosiva (n=23), EB (n=27) y controles sanos (n=15) bajo pH-metría convencional, Bilitec y monitoreo de pH gástrico y concluyeron que el contenido duodenal en el esófago existe en un rango amplio de pH, y pasa a través de un estómago ácido o alcalino, implicando que los constituyentes del reflujo duodenal están envueltos en causar daño esofágico independiente de la acidez gástrica.

El Bilitec se ha usado para evaluar el reflujo gastroesofágico en pacientes que toman IBP, ya que detecta el reflujo gastroesofágico independientemente del contenido ácido del material reflujo. Tack y cols. reportaron el resultado de 65 pacientes con síntomas típicos que fueron a monitoreo de bilirrubina en terapia supresora de ácido a dosis estándar. Los resultados revelaron que el 11% de pacientes tuvieron reflujo ácido patológico, 38% reflujo biliar patológico y 26% reflujo patológico mixto, Basados en estos resultados los autores concluyeron que combinar pH-metría y Bilitec es mejor que pH-metría sola en demostrar reflujo patológico en pacientes con síntomas persistentes a pesar de dosis estándar de IBP ⁽⁸⁾.

En resumen, el monitoreo con Bilitec expande la habilidad para monitorizar el reflujo gastroesofágico al incluir información sobre el contenido biliar del material reflujo (reflujo duodenogastroesofágico). Mientras el reflujo duodenogastroesofágico solo es una causa infrecuente de esofagitis erosiva, el reflujo que contiene bilis-ácido parece contribuir a la patogénesis de la esofagitis erosiva y del EB.

Impedancia Intraluminal Multicanal/pH-metría (IIM/pH)

La IIM/pH detecta cambios a cerca de la presencia de líquidos o gas en el esófago, permite la identificación de degluciones anterógradas o retrógradas e identifica todos los tipos de reflujo independientemente de su acidez.

Sistema combinado de IIM/pH

Usa un catéter flexible similar al de la pH-metría convencional, el cual se introduce de forma similar a aquel. Al lado del sensor de pH, cuenta con anillos de metal que detecta la información de impedancia a los 3, 5, 7, 9, 15 y 17 cm arriba del esfínter esofágico inferior, además del sensor de pH en la posición usual a 5 cm arriba del esfínter (Figura 3). El catéter se conecta a un dispositivo externo donde se almacena la información en una memoria flash la cual se transfiere al término del estudio a una estación de trabajo ^(3,4).

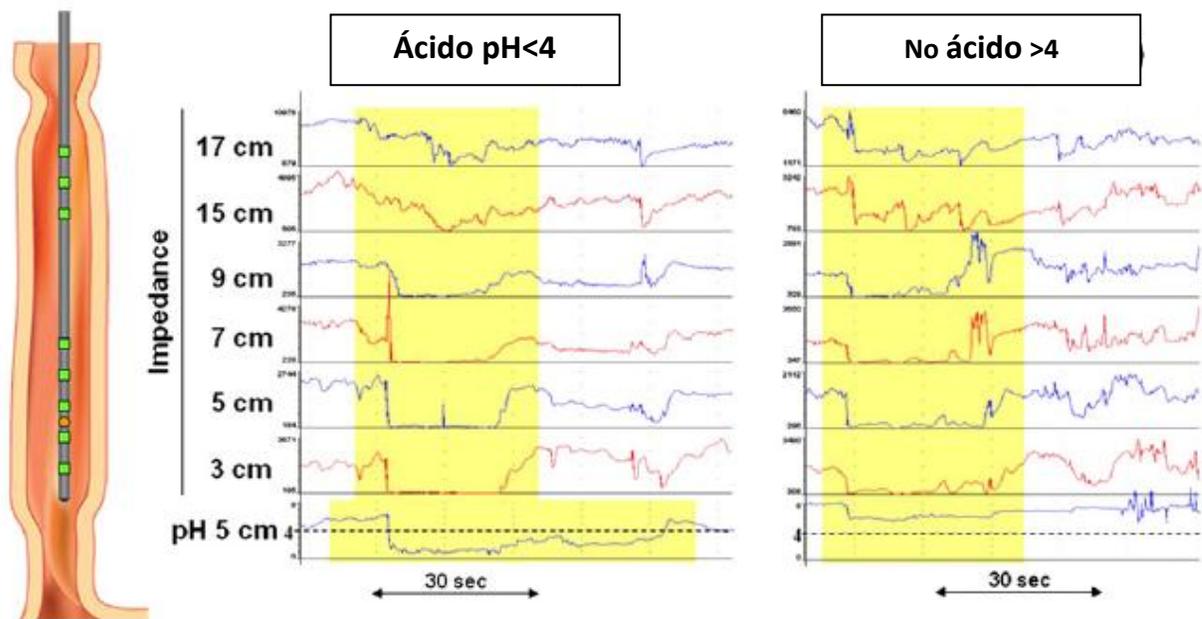


Figura 3. Episodios de reflujo identificados por IIM/pH. Episodios de eflujo líquido identificados por caída de la impedancia en dirección distal a proximal. La información del catéter de pH separa los episodios de reflujo en ácido o no ácido, éste último puede dividirse en débilmente ácido (pH 4-7) o débilmente alcalino (pH >7). Modificado de ref. 4.

IIM/pH: Uso e Interpretación

La IIM/pH provee información sobre: (1) el número de episodios de reflujo gastroesofágico (ácidos o no ácidos), (2) la condición física de material refluído (líquido, gas, mixto), (3) la altura de la columna de reflujo dentro del esófago – extensión proximal- y (4) la asociación entre los síntomas y los episodios de reflujo (usando el IS o PAS). A la fecha se cuentan con valores normales de voluntarios

sanos sin toma de IBP (Tabla 2). La IIM/pH es la herramienta más útil en la evaluación de pacientes con síntomas persistentes bajo terapia antisecretora. Por un lado puede mostrar la efectividad de la supresión ácida valorando la exposición ácida distal y por otro provee información respecto a la relación entre el reflujo gastroesofágico de cualquier tipo (ácido, no ácido, líquido, gaseoso, mixto) y los síntomas. La evaluación de los pacientes en ON, cuenta actualmente con valores normales obtenidos de un estudio con un pequeño grupo de voluntarios sanos ^(4,5).

		pH-metría		IIM/pH	
		Basada en Catéter (n=52)	Inalámbrica (n=44)	US-Bélgica (n=60)	Francia- Bélgica (n=72)
Información de pH					
% Tiempo pH<4	Total	4.2%	5.3%	6.7%	5.0%
	De pie	6.3%	6.9%	9.7%	6.2%
	Decúbito	1.2%	6.7%	2.1%	5.3%
Información de IIM					
# Episodios de Reflujo	Totales	-	-	73	75
	Ácidos	-	-	55	50
	Débilmente ácidos	-	-	26	33
	Débilmente alcalinos	-	-	1	15

Tabla 2. Valores normales de pH-metría y de IIM/pH en voluntarios sanos. Modificado de ref. 4.

En los pacientes que no toman IBP, la mayoría de los episodios de reflujo son ácidos, con la mayoría de reflujo no ácido durante el periodo post-prandial. Al poner a los pacientes en terapia supresora de ácido, solo se observan cambios en la acidez del reflujo, sin afectar los mecanismos que llevan a la producción del reflujo gastroesofágico; por lo que algunos estudios realizados en reflujo post-prandial muestran un cambio de ácido a no ácido sin reducción significativa en el número total de eventos de reflujo. Estos hallazgos parcialmente se contradicen por otros que sí reportan una disminución en el número de episodios de reflujo ácido, pero sin cambio en el número de episodios no ácidos. Esto puede explicarse, ya que los IBP inducen una disminución de las secreciones gástricas, favoreciendo menos distensión gástrica y menos RTEEI, que llevan a una disminución en el número total

de episodios de reflujo. Contrariamente, en el periodo post-prandial el volumen de contenido gástrico se determina por el volumen del alimento mientras que el principal efecto de un IBP en ese periodo puede atribuirse a un decremento en la acidez gástrica ^(9,10).

La importancia del ácido gástrico en el desarrollo de erosiones esofágicas está bien establecida. Al reducir el contenido ácido con la terapia con IBP, se han obtenido tasas de sanación de cerca del 90% en ERGE. El papel relevante del reflujo no ácido en los pacientes con síntomas persistentes a pesar de IBP está cobrando cada vez mayor relevancia, ya que uno de cada tres pacientes diagnosticados con esofagitis y arriba del 65% del ERGE no erosivo tienen síntomas persistentes a pesar de una dosis diaria de IBP.

Bibliografía

1. Johnson LF, DeMeester TR. Twenty-four-hour pH monitoring of the distal esophagus. A quantitative measure of gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol* 1974;62:325–32.
2. Bredenoord AJ, Dent J. Proton pump inhibitor-therapy refractory gastro-oesophageal reflux disease patients, who are they? *Gut* 2007; 56:593.
3. Hirano I, Richter JE. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. ACG practice guidelines: esophageal reflux testing. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:668–85.
4. Dolder M, Tutuian R. Laboratory based investigations for diagnosing gastroesophageal reflux disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 24,(2010)787-798
5. Pandolfino JE, Vela MF. Esophageal-reflux monitoring. *Gastrointest Endosc* vol. 69, no. 4:2009
6. Vaezi MF, Richter JE. Role of acid and duodenogastroesophageal reflux in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 1996; 111:1192–9.
7. Marshall RE, Anggiansah A, Owen WA, Owen WJ. The temporal relationship between oesophageal bile reflux and pH in gastro-oesophageal reflux disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10:385–92.
8. Tack J, Koek G, Demedts I, Sifrim D, Janssens J. Gastroesophageal reflux disease poorly responsive to single-dose protonpump inhibitors in patients without Barrett’s esophagus: acid reflux, bile reflux, or both? *Am J Gastroenterol* 2004;99:981–8.

9. Shay SS, Tutuian R, Sifrim D, Vela MF, Wise JL, Balaji NS, et al. Twenty-four hour ambulatory simultaneous impedance and pH monitoring: a multicenter report of normal values from 60 healthy volunteers. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1037–43.
10. Zerbib F, des Varannes SB, Roman S, Poudoux P, Artigue F, Chaput U, et al. Normal values and day-to-day variability of 24-h ambulatory oesophageal impedance-pH monitoring in a Belgian-French cohort of healthy subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:1011–21.

CAPITULO IV

IMPEDANCIA INTRALUMINAL MULTICANAL/pH-METRIA:

PRINCIPIOS BASICOS, TECNICOS E IMPORTANCIA CLINICA

Introducción

La aplicación de la técnica para medir los cambios de impedancia eléctrica dentro del esófago ha ido evolucionando desde la primera descripción de esta técnica en la década de los 1990's. Debido a que los cambios en la impedancia han mostrado ser un medio sensible y seguro para la detección del movimiento de líquido o gas dentro de la luz esofágica, numerosos estudios en el mundo se han dirigido para determinar la sensibilidad de la prueba para la función del tránsito esofágico o la presencia y extensión del reflujo gastroesofágico (RGE). El uso de un catéter con sensores de impedancia permite detectar el movimiento dentro del esófago.

Aspectos Técnicos de la Impedancia Intraluminal Multicanal/pH-metría

La Impedancia Intraluminal Multicanal/pH-metría (IIM/pH) es una técnica relativamente nueva desarrollada a principios de la década de los 1990's en el Instituto Helmholtz en Aachen, Alemania. Silny fue el primero en realizar la primera descripción de ésta técnica que valora el movimiento intraluminal del bolo por cambios en la conductividad del contenido. Básicamente depende de cambios en la resistencia a la corriente alterna (impedancia) entre 2 electrodos de metal (segmento de medición de impedancia) producida por la presencia de bolo dentro de la luz esofágica. La conductibilidad eléctrica (lo opuesto a la resistencia o impedancia) se relaciona directamente a la concentración iónica del contenido intraluminal. El contenido intraluminal con concentraciones de iones altas (reflujo, alimento) tienen una resistencia baja (alta conductibilidad) comparada con el epitelio esofágico o el aire ^(1,2).

El componente básico de este método es el circuito de impedancia. Un generador de corriente alterna se usa para aplicar una diferencia de potencial eléctrico a 2 anillos de metal separados por un aislante (Figura 1).

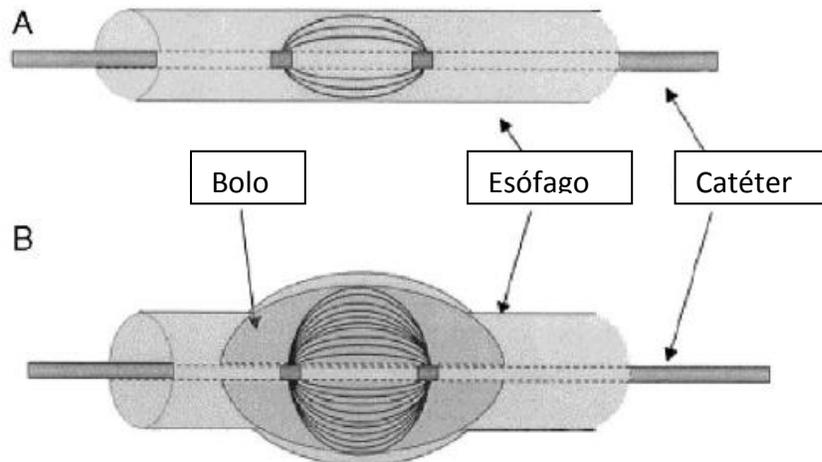


Figura 1. Representación esquemática de los cambios intraesofágicos de impedancia durante la presencia de bolos líquidos. En un esófago vacío (A), solo están presentes pocos iones para conducir la corriente, produciendo una impedancia alta. Después de que el bolo alcanza ambos anillos de impedancia (B), los iones presentes en el bolo líquido facilita la transmisión de la corriente eléctrica, produciendo un decremento en la resistencia, es decir, una impedancia menor (modificado de ref. 2).

Debido a que la corriente no pasa a través del aislante, el circuito solo puede cerrarse a través de cambios eléctricos (v. gr. iones), contenidos en las estructuras alrededor del catéter. Cuando está rodeado por aire, prácticamente no hay flujo de corriente entre los 2 anillos y, por lo tanto la impedancia (es decir, la resistencia a la corriente alterna) medida entre los electrodos es alta.

Cuando se coloca dentro del esófago, el flujo de corriente entre los 2 anillos de metal se activa por cambios eléctricos dentro de la mucosa esofágica, submucosa y capas musculares. Cualquier otro material presente dentro del esófago produce cambios característicos debido a la conductibilidad eléctrica (relacionados directamente a la concentración de iones) ².

La impedancia eléctrica, al ser lo opuesto a la conductibilidad, va decreciendo desde aire, donde la impedancia es mayor a epitelio mucoso, saliva o material

deglutido, y contenido de reflujo gástrico, donde la impedancia es menor (Figura 2).



Figura 2. Sustancias intraesofágicas ordenadas de acuerdo a su impedancia y conductibilidad.

Cuando hay líquido presente entre los 2 anillos de impedancia, se observan los siguientes cambios en la impedancia (Figura 3A) ²:

1. Una caída inicial en la impedancia cuando el bolo líquido entra al segmento de medición, ya que el líquido favorece la conducción eléctrica.
2. Una elevación en la impedancia, cuando el bolo es depurado de este segmento por una onda peristáltica.
3. Una elevación en la impedancia (*overshoot*), que corresponde a una disminución en el diámetro de la luz esofágica durante la contracción muscular.
4. Retorno a la línea de base.

Las convenciones actuales consideran el punto de entrada del bolo al esófago al 50% de la caída de la línea de base al nadir y el punto de salida del bolo del esófago a la recuperación de la impedancia al 50% del valor ⁽³⁾.

La presencia de un bolo de aire (v. gr. eructo, aire deglutido) dentro del esófago produce una rápida elevación en la impedancia, habitualmente mayor a 5000 Ω , seguida por una caída igual de rápida cuando el bolo aéreo es depurado por ese segmento (Figura 3B) ².

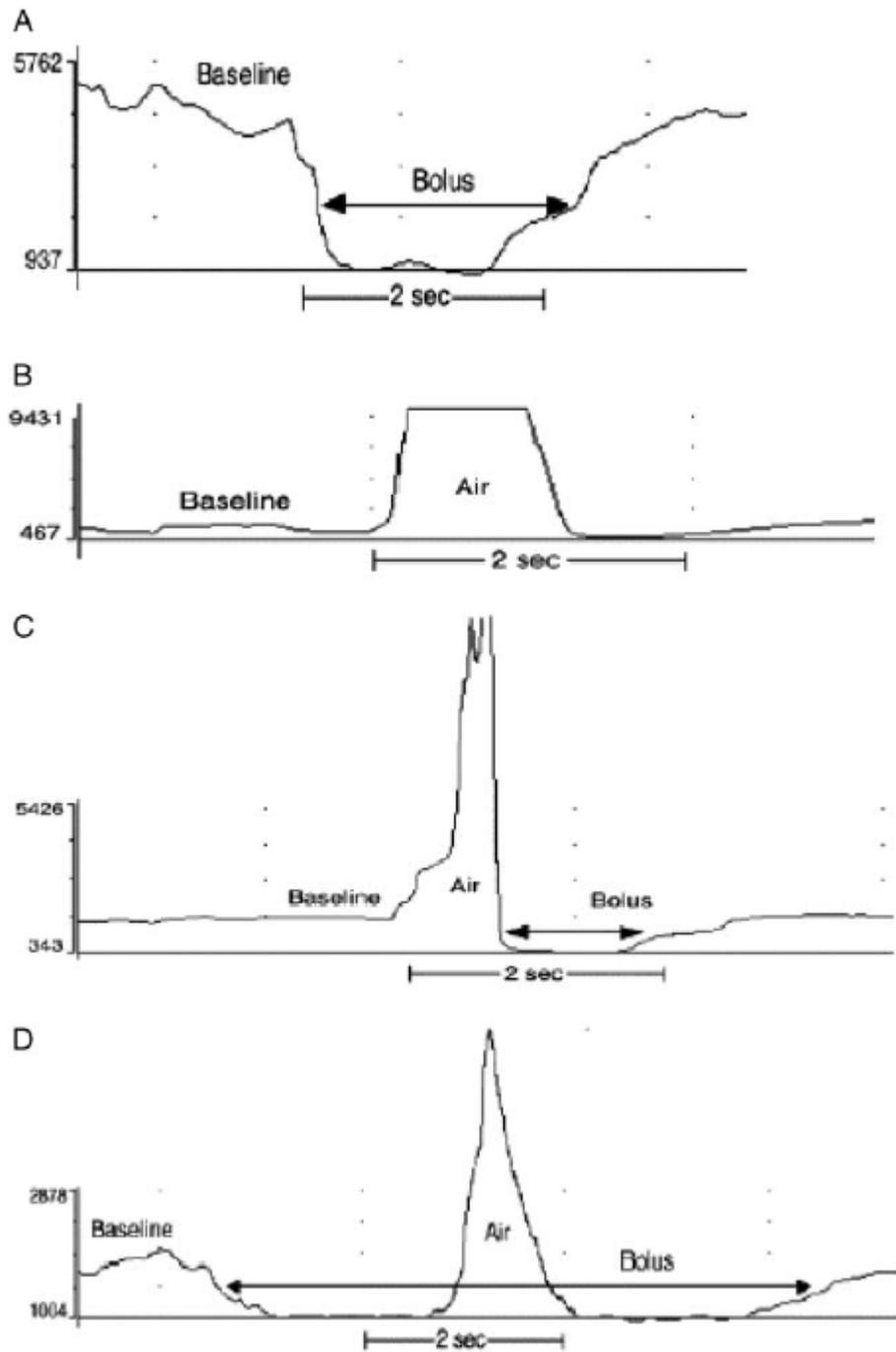


Figura 3. Cambios en impedancia observados durante el tránsito de bolo sobre un par de anillos separados 2cm. **A**, un bolo líquido produce una caída en la impedancia. **B**, el gas (aire) produce una elevación rápida y corta, usualmente arriba de 5000 Ω , debido a la poca conductibilidad eléctrica del aire. **C**, un bolo mixto (aire-líquido) produce una elevación rápida de la impedancia cuando el gas viaja “al frente” del bolo, seguida por una caída en la impedancia cuando el material líquido alcanza el sitio de medición. **D**, un bolo líquido-aire produce una caída inicial en la impedancia y una posterior elevación cuando el componente gaseoso alcanza el segmento de medición (modificado de ref. 2).

La IIM/pH también puede detectar la presencia de bolos de contenido mixto (gas-líquido y líquido-gas). La presencia de un bolo mixto gas-líquido entre los 2 anillos produce los siguientes cambios (Figura 3C): (1) Una elevación en la impedancia producida por la presencia de aire al frente del bolo, (2) una caída rápida en la impedancia cuando el componente líquido del bolo mixto permite el flujo de corriente, (3) una elevación en la impedancia cuando el bolo es depurado de ese segmento, (4) un “exceso” (overshoot) en la impedancia corresponde a la reducción del diámetro luminal durante una contracción, y (5) retorno a la línea de base. Un bolo mixto líquido-gas (Figura 3D) produce (1) una caída rápida de la impedancia después de que el componente líquido entra al segmento de medición, (2) una elevación rápida en la impedancia después de que el componente gaseoso alcanza el segmento y una caída igual de rápida en la impedancia al salir del segmento, (3) una elevación en la impedancia cuando el bolo es depurado de ese segmento, (4) un *overshoot* en la impedancia que corresponde a la disminución del diámetro luminal por la contracción, y (5) retorno a la línea de base ⁽²⁾.

Dirección del Movimiento del Bolo detectado por Sitios de Detección de Impedancia

El movimiento anterógrado y retrógrado del bolo produce los mismos cambios en un sitio dado en el esófago. Al usar múltiples segmentos de medición de impedancia (multicanal) la dirección del movimiento del bolo dentro del esófago puede determinarse (Figura 4). El movimiento anterógrado (v. gr. degluciones) produce los cambios mencionados previamente iniciando de forma proximal y progresando distalmente conforme avanza el frente del bolo a través del esófago, seguido por ondas peristálticas que depuran el esófago (Figura 5A). El movimiento retrógrado de bolo (v. gr. eventos de reflujo) producen los cambios de impedancia característicos empezando distalmente y progresando de forma proximal, ya que el bolo se mueve del estómago al esófago (Figura 5B) ⁽⁴⁾.

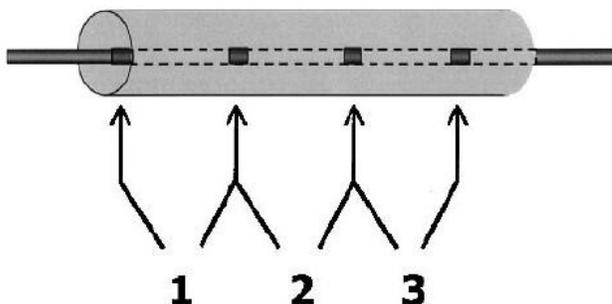


Figura 2. Los múltiples segmentos de medición de impedancia dentro del esófago, permiten la identificación de la dirección del bolo dentro de la luz.

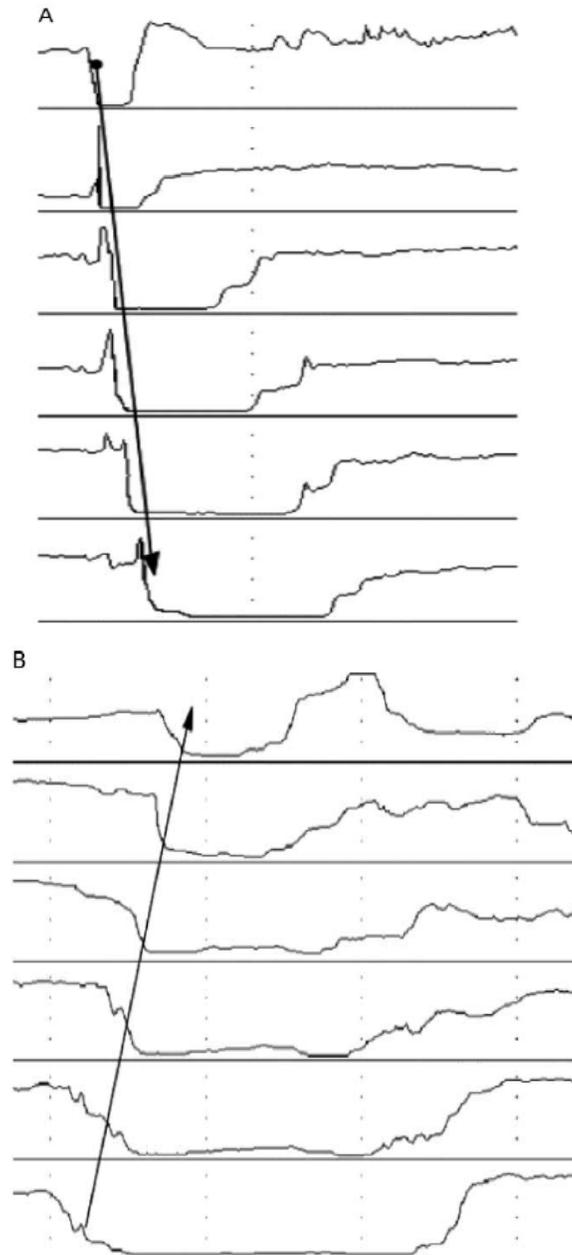


Figura 5. Usando múltiples sitios de medición de impedancia, la IIM/pH detecta la dirección del movimiento del bolo. La progresión de cambios de impedancia de proximal a distal (A) indican movimiento anterógrado del bolo, como el observado en una deglución, mientras que la progresión de los cambios en la impedancia de distal a proximal (B) indica bolo retrógrado, como en el reflujo gastroesofágico (modificado de ref. 2).

La habilidad de la IIM para detectar el movimiento intraesofágico del bolo por cambios en la resistencia eléctrica puede combinarse con sensores de manometría o catéteres de pH. Al combinarse con manometría provee información simultánea sobre cambios de presión intraluminal y movimiento del bolo, mientras que la combinación IIM/pH nos permitirá la detección de episodios de reflujo independientemente de sus valores de pH (ácido o no ácido).

Monitoreo del Reflujo Gastroesofágico por Impedancia Intraluminal Multicanal/pH-metría

El actual *gold standard* para la valoración del RGE es el registro mediante pH-metría, la cual basa la detección de reflujo ácido dentro a través de cambios en la concentración de iones hidrógeno. Los registros de pH convencionales no detecta de forma precisa el reflujo no ácido. Actualmente las técnicas disponibles para el estudio del reflujo no ácido o alcalino tiene varias limitaciones: las técnicas de aspiración permiten un análisis muy corto y limitado, los métodos de centellografía son costosos, implican exposición a radiación y el monitoreo combinado de pH y Bilirrubina (Bilitec) requiere la presencia de bilirrubina, así que es incapaz de medir reflujo no ácido libre de bilirrubina, el cual es >90% de reflujo no ácido.

La IIM/pH permite un registro más preciso del RGE en todos los niveles de pH y está emergiendo como una herramienta útil para estudiar el reflujo ácido y no ácido. Ésta técnica se ha validado fluoroscópica y manométricamente para detectar movimiento de bolo en el esófago en la dirección esófago-gástrica o gastroesofágica, permitiendo la distinción entre degluciones y reflujo. Debido a que IIM registra el flujo retrógrado del contenido gástrico al esófago independientemente del pH, al combinar la técnica de pH-metría permite la detección de reflujo ácido como de no ácido. Adicionalmente, la IIM-pH provee la caracterización detallada del episodio del reflujo, incluyendo la composición (gas, líquido o mixto) y la altura alcanzada por el contenido refluído.

Equipo combinado de IIM/pH

El catéter combinado de IIM/pH es similar al catéter flexible standard de pH de 2 mm. El equipo clásico de 6IIM-1pH, tiene 4 segmentos de medición de impedancia

(Z1-Z4) en el esófago distal y 2 en el esófago proximal (Z5-Z6). El sensor de pH se encuentra al mismo nivel que el segundo segmento de medición de impedancia (Figura 6). El catéter se coloca por vía transnasal hacia dentro del esófago y se posiciona de manera que el sensor de pH se localice 5 cm arriba del borde proximal del EEI. Los segmentos de medición de impedancia se localizan a los 3, 5, 7, y 9 cm arriba del EEI en esófago distal y a los 15 y 17 cm arriba del EEI en esófago proximal. Los estudios iniciales con éste equipo combinado se realizaron por cortos periodos de tiempo (2-3 horas), sin embargo, se ha desarrollado equipos que permiten el registro por periodos de tiempo prolongados (Sleuth; Sandhill Scientific Inc.). Los trazos con editados y analizados usando un programa de software (BioView Analysis, Sandhill Scientific Inc.)⁽⁴⁾.

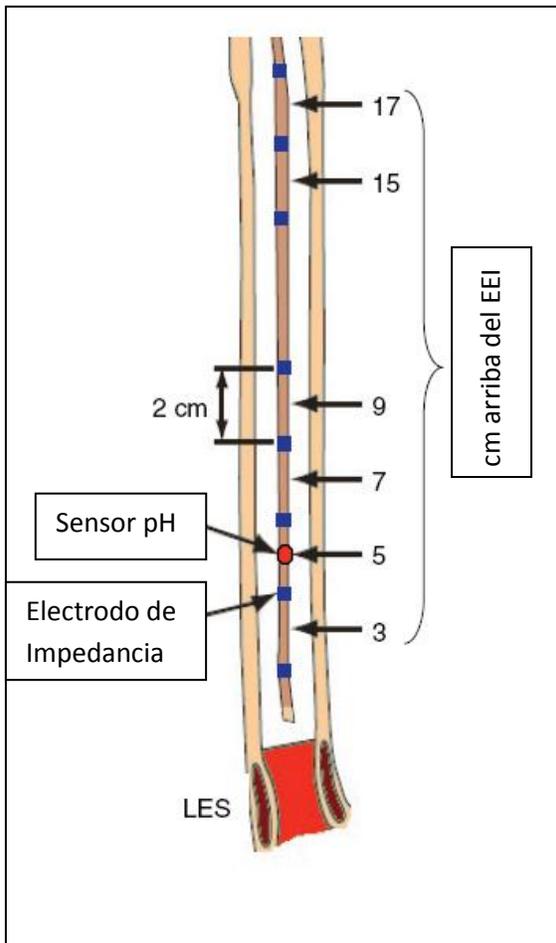


Figura 6. Representación esquemática del catéter de IIM/pH de 2 mm de diámetro con electrodos de impedancia (4 mm de longitud) en pares a intervalos de 2 cm, permitiendo 6 segmentos de medición de impedancia, además de un electrodo de pH. Al colocarlo de forma adecuada, el catéter permite el registro de pH 5 cm por arriba del EEI y 6 segmentos de medición de impedancia, con sus centros a los 3, 5, 7, 9, 15 y 17 cm arriba del EEI (modificado de ref. 5).

Clasificación de RGE usando IIM/pH

Composición del RGE y Altura

Basados en los diferentes patrones de impedancia, los episodios de reflujo pueden clasificarse por IIM como gaseoso, líquido o ambos. Como se observa en la Figura 7, el gas produce un incremento intraluminal de la impedancia y el contenido líquido produce una impedancia baja. Los eventos de reflujo mixtos son una combinación de ambos patrones. La altura a la que llega un episodio de reflujo, se define por el segmento de medición de impedancia alcanzado por el componente líquido del episodio de reflujo. A los eventos de reflujo gaseoso no se les asigna una altura porque, por definición, penetran hasta el esfínter superior y son eliminados.

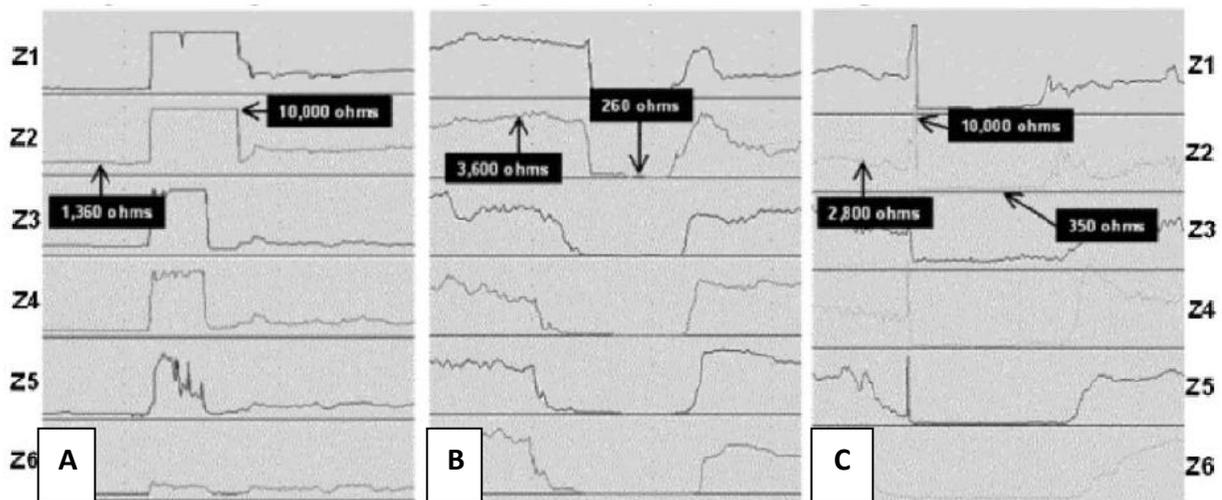


Figura 7. Cambios de impedancia en ohms (Ω) medidos con un catéter de 6 segmentos de medición de impedancia (Z1-Z6). Se muestran los valores de impedancia para Z2 para los 3 episodios de reflujo. **A:** Reflujo de gas, hay una elevación abrupta en la impedancia iniciando del segmento más distal el cual progresa rápidamente hasta el esófago proximal. En Z2, la impedancia se eleva desde la basal de 1360 Ω hasta 10000 Ω . **B:** Reflujo de líquido, hay una caída de la impedancia iniciando en el esófago distal, la cual se mueve en dirección craneal. En Z2 la impedancia cae de una basal de 3600 Ω hasta 260 Ω . **C:** Reflujo mixto gas-líquido. En Z2 la impedancia se eleva desde una basal de 2860 Ω hasta un pico de 10000 Ω a lo cual sigue una caída en la impedancia hasta 350 Ω (modificado de ref. 4).

Contenido del RGE: Ácido, Débilmente ácido, Débilmente alcalino y Re-reflujo

De acuerdo al análisis de pH, se pueden identificar 4 subcategorías de reflujo detectadas por IIM/pH durante los episodios de reflujo:

1. Reflujo Ácido: Disminución del pH a <4 durante el evento de reflujo.
2. Reflujo Ácido Sobrepuesto (Re-reflujo): Es el que ocurre cuando el pH es <4 durante un intervalo de depuración de ácido (ocurre después del periodo de reflujo ácido antes de que el pH esofágico se recupere a un pH >4).
3. Reflujo débilmente Ácido: Ocurre cuando el nadir del pH es >4 pero <7 durante el episodio de reflujo.
4. Reflujo Débilmente Alcalino: Ocurre cuando el pH permanece >7 o se incrementa arriba de >7 .

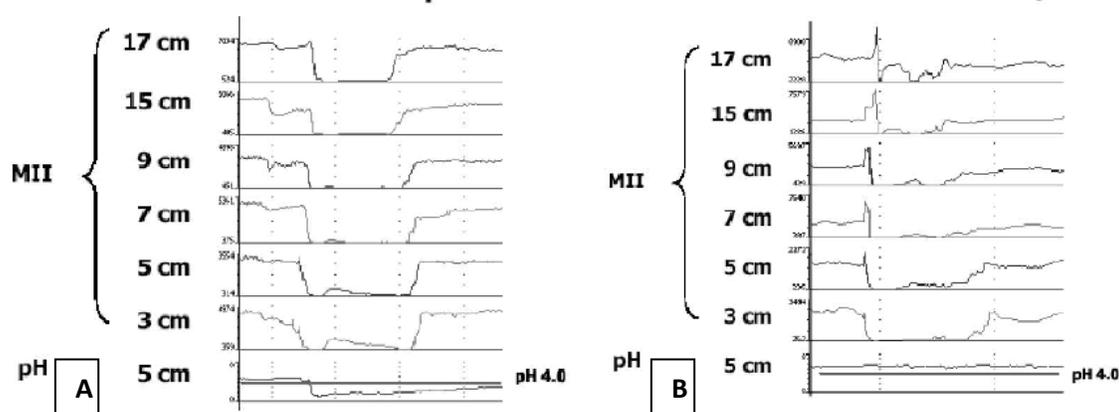


Figura 8. Ejemplos de un reflujo ácido (A), hay una caída del pH debajo de 4.0 y de un reflujo débilmente ácido (B) en el cual hay una caída del pH, pero permanece por arriba de 4.0 (modificado de ref.4).

Aplicación de IIM/pH en la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico

Se ha demostrado que IIM/pH detecta el 95% de todos los episodios de reflujo identificados por pH-metría y además, que el reflujo líquido predomina en la posición de decúbito lateral derecho y el gaseoso en la posición de decúbito lateral izquierdo.

En pacientes con síntomas de ERGE tratados con omeprazol, se ha demostrado, mediante el uso de IIM/pH un decremento significativo en el número de episodios de reflujo ácido; sin embargo, el reflujo no ácido continuó y fue responsable de algunos síntomas. Así que, la supresión ácida no causa disminución de los episodios totales de reflujo, pero si cambia la composición de estos (no ácido) en el posprandio inmediato ⁽⁶⁾; aunque otros estudios si demuestran una reducción de los eventos no ácidos.

Otros estudios realizados en pacientes que se llevaron a IIM/pH a los cuales se les mantenía con terapia con IBP a dosis doble, han demostrado que un tercio de los pacientes tienen síntomas asociados a reflujo no ácido, un porcentaje pequeño (menor al 20%) eran atribuidos a reflujo ácido persistente y 50% de éstos pacientes no mostraron relación reflujo/síntomas durante el monitoreo ⁽²⁾. Obviamente, el valor clínico de la identificación de un reflujo continuo en estos pacientes es dirigirlos hacia la terapia adecuada. La ventaja de identificar a estos pacientes que continúan con síntomas y que no se relacionan con reflujo, permite al clínico enfocarse en investigar otras causas potenciales.

En conclusión, la IIM/pH es un cambio en el paradigma de la evaluación del RGE. En los estudios con IIM/pH, los eventos de reflujo no son más largos que los detectados con pH-metría. La presencia de material refluído, la distribución y depuración son detectados por IIM y caracterizados como ácidos o no ácidos basados en el cambio del pH y como líquido, gaseoso o mixto, basados en IIM. La IIM determina además, el tiempo de depuración del material refluído, mientras que el pH mide el tiempo de depuración de ácido. La IIM/pH es una herramienta clínica importante, particularmente para valorar el RGE en pacientes con síntomas persistentes y con síntomas atípicos. En estas situaciones, tiene gran potencial para dirigir la terapia hacia otras opciones farmacológicas o quirúrgicas.

Bibliografía

1. Silny J. Intraluminal multiple electric impedance procedure for measurement of gastrointestinal motility. *J Gastrointest Motil.* 1991; 3:151–162.
2. Agrawal A, Castell D. Clinical Importance of Impedance Measurements. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:579-583

3. Srinivasan R, Vela MF, Katz PO, et al. Esophageal function testing using multichannel intraluminal impedance. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2001; 280:G457–G462.
4. Tutuian R, Vela MF, Shay S, Castell DO. Multichannel Intraluminal Impedance in Esophageal Function Testing and Gastroesophageal Reflux Monitoring. *J Clin Gastroenterol* 2003; 37(3):206-215.
5. Vela MF. Non-Acid Reflux: Detection by Multichannel Intraluminal Impedance and pH, Clinical Significance and Management. *Am J Gastroenterol* 2009;104:277-280.
6. Vela MF, Camacho-Lobato L, Srinivasan R, et al. Intraesophageal impedance and pH measurement of acid and nonacid reflux: effect of omeprazole. *Gastroenterology.* 2001; 120:1599–606.

CAPITULO V

INTERPRETACION DE LA IMPEDANCIA INTRALUMINAL MULTICANAL/pH-METRIA

Introducción

La Impedancia Intraluminal Multicanal/pH-metría (IMM/pH) se considera la herramienta más sensible para valorar todos los tipos de reflujo gastroesofágico (ácido, débilmente ácido y alcalino), su composición, la extensión proximal, duración y su depuración. Por lo que es necesaria una interpretación apropiada y coherente para la aplicación de los resultados que nos proporciona.

Impedancia

La técnica de impedancia se basa en la medida de la impedancia eléctrica entre electrodos dispuestos estrechamente y montados en una sonda intraluminal. Los pares de electrodos representan un segmento de impedancia que se conectan a un transductor de voltaje, el cual arroja una medida precisa; esta medida representa la impedancia eléctrica alrededor del catéter en la sección entre el par de electrodos. La impedancia es inversamente proporcional a la conductibilidad eléctrica del contenido luminal y al área transversal entre los 2 electrodos. El aire tiene poca conductibilidad y causa un incremento en la impedancia, mientras que un trago o material refluido líquido tiene una conductibilidad alta y causa una disminución de la impedancia ⁽¹⁾.

Los cambios en los patrones espacio-temporales en la impedancia se han identificado a varios niveles dentro del esófago, permitiendo la diferenciación entre movimiento de bolo anterógrado (v. gr. deglución) y retrógrado (v. gr. reflujo). De esta manera, la impedancia se ha usado para evaluar el movimiento del líquido intraesofágico (tránsito de bolo y monitoreo de reflujo) y el movimiento del gas (aerofagia y eructos) ⁽¹⁾.

Terminología de la IIM/pH

En el consenso encabezado por Sifrim en 2004 ⁽¹⁾, se ha detallado la nomenclatura para los patrones de reflujo detectados por IIM/pH. El reflujo líquido puro se define como una caída retrógrada del 50% en la impedancia respecto a la línea de base en

los 2 segmentos de medición de impedancia distales. El reflujo gaseoso se define como un incremento simultáneo en la impedancia > 3000 ohms en 2 segmentos de medición de impedancia consecutivos, pero con 1 segmento con un valor > 7000 ohms. El reflujo mixto se define como un reflujo gaseoso que ocurre durante o inmediatamente antes de un reflujo líquido.

Las 4 subcategorías de reflujo se basan en el pH esofágico detectado por IIM/pH durante los episodios de reflujo (Figura 1) ¹:

5. **Reflujo Ácido:** Disminución del pH a <4 durante el evento de reflujo (>12 mEq HCl/L).
6. **Reflujo Ácido Sobrepuesto (Re-reflujo):** Es el que ocurre cuando el pH es <4 durante un intervalo de depuración de ácido (ocurre después del periodo de reflujo ácido antes de que el pH esofágico se recupere a un pH >4).
7. **Reflujo Débilmente Ácido:** Ocurre cuando el nadir del pH es >4 pero <7 durante el episodio de reflujo. Esta presente el ácido, pero en concentraciones < 12 mEq HCl/L
8. **Reflujo Débilmente Alcalino:** Ocurre cuando el pH permanece >7 o se incrementa arriba de >7 (0 mEq HCl/L).

Otro tipo de reflujo muy raro (*pH-only reflux episodes after acid reflux*) se define como una disminución en el pH a <4 en la ausencia de reflujo detectado por IIM/pH.

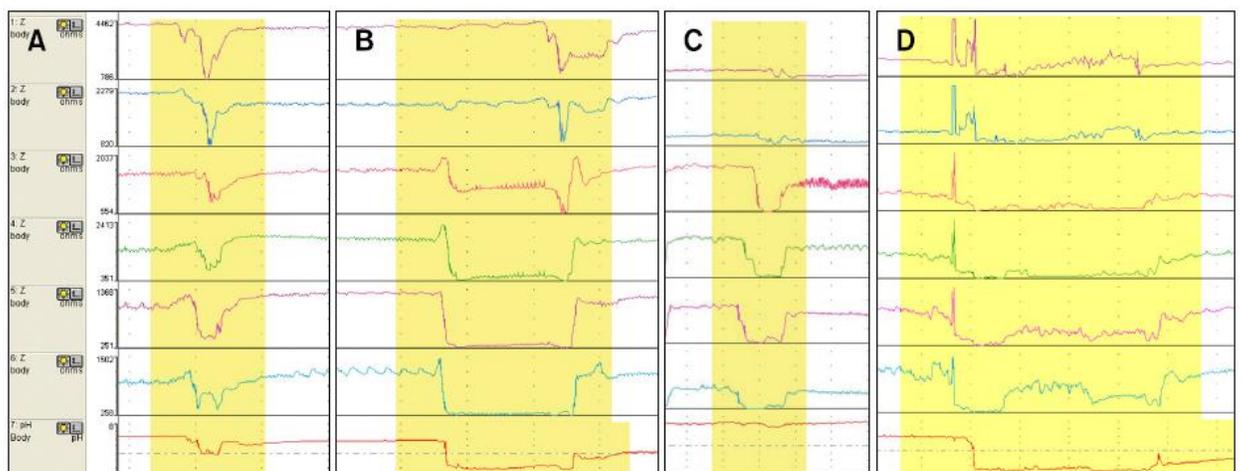


Figura 1. Registros de IIM/pH que muestran 4 tipos de reflujo. A) Reflujo débilmente ácido. B) Reflujo Ácido. C) reflujo débilmente alcalino y D) Reflujo ácido sobrepuesto.

El tiempo de **exposición al ácido** (%) es el tiempo total con pH <4 dividido entre el tiempo monitoreado. La exposición al bolo (%) se obtiene de forma similar al tiempo de exposición al ácido, pero obteniendo la duración de las 4 subcategorías de reflujo y dividiendo este valor entre el tiempo de monitoreo. En un estudio en voluntarios sanos, se reveló que la exposición total de ácido media medida por pH es 2.4 veces mayor que la exposición total de bolo medida por impedancia.

El tiempo de **duración de ácido** se define como el tiempo que transcurre después de un episodio de reflujo ácido, hasta que se vuelve a alcanzar el pH de 4 por 5 segundos o más (Figura 2).

El tiempo de **duración de bolo** es el tiempo a partir de que el bolo entra hasta la depuración de éste, lo cual se define como el tiempo cuando la impedancia se incrementa a un valor que denota entrada de reflujo líquido por más de 5 segundos. El tiempo de duración de bolo se mide en el segmento de medición de impedancia que se encuentra a los 5 cm del esfínter esofágico inferior (Figura 2).

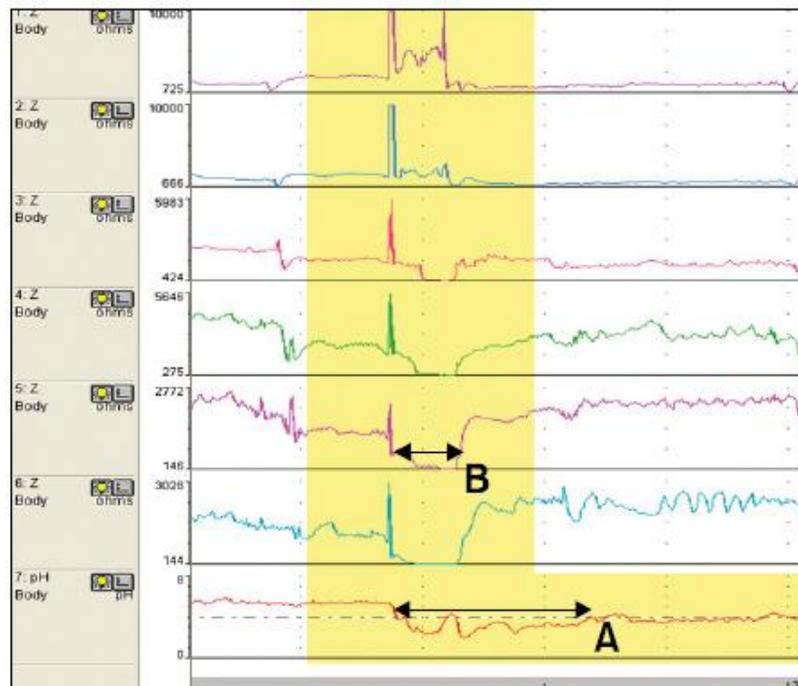


Figura 2. Ejemplo de reflujo ácido. A) Tiempo de duración de ácido medido 5 cm arriba del esfínter esofágico inferior (EEI). B) Tiempo de duración de bolo medido 5 cm arriba del EEI.

Valores Normales

Los valores normales para IIM/pH la cual se determinaron en pacientes que no está recibiendo terapia con inhibidores de la bomba de protones (IBP) es decir, en terapia *OFF*, se han determinado en base a 2 estudios, uno americano ⁽³⁾ y otro europeo ⁽⁴⁾ (Tabla 1). En adultos sanos, el número total de episodios de reflujo medido por IIM/pH fue de aproximadamente de 40 en un periodo de 24 hs. El reflujo ácido fue 2 veces más común que el reflujo débilmente ácido. El reflujo ácido sobrepuesto y el débilmente alcalino fueron raros. Un promedio de 34% de los episodios de reflujo en posición de pie alcanzaron el esófago proximal. Basados en el percentil 95 como el límite superior normal, estos estudios propusieron los siguientes valores: número total de episodios de reflujo ≤ 73 , número de episodios de reflujo ácido ≤ 55 , número de episodios de reflujo débilmente ácido ≤ 26 y de episodios de reflujo débilmente alcalino ≤ 1 .

Episodios de Reflujo Distal (5 cm arriba del EII)

	Total	Ácidos	Débilmente Ácidos	Débilmente Alcalinos	Ácido Sobrepuesto
Total	73	55	26	1	4
De pie	67	52	24	1	4
Decúbito	7	5	4	0	1

Episodios de Reflujo Proximal (15 cm arriba del EEI)

	Total	Ácidos	Débilmente Ácidos	Débilmente Alcalinos	Ácido Sobrepuesto
Total	31	28	12	1	2
De Pie	29	25	11	1	2
Decúbito	3	2	1	0	0

Tabla 1. Valores normales para monitoreo de IIM/pH; Episodios de Reflujo (percentil 95%)

La neutralización del ácido a un pH de 4, tarda el doble de tiempo que la depuración de bolo medido por impedancia, esto sugiere que, aunque el monitoreo por impedancia determina la depuración de la mayoría de los bolos ácidos, el catéter de pH detecta cantidades muy pequeñas de ácido remanentes (Tabla 2). El llamado reflujo no ácido (aunque la mayoría es débilmente ácido) comúnmente ocurre de forma post-prandial cuando el contenido gástrico es amortiguado después de un alimento o durante la supresión ácida con IBP.

	% Exposición de Bolo (Medición por impedancia)	% Exposición a Ácido (Medición por pH)
Total	1.4	6.3
De pie	2.1	9.7
Decúbito	0.7	2.1

Tabla 2. Valores normales para IIM/pH; Exposición de Bolo y Ácido (percentil 95)

Aún se esperan estudios con valores normales validados bajo terapia *ON*, es decir, en pacientes que toman IBP, ya que la IIM/pH se usa también para evaluar pacientes sintomáticos o refractarios a terapia antisecretora. Se ha reportado que la terapia con IBP reduce el número de episodios de reflujo ácidos con un incremento proporcional en el reflujo no ácido, siendo el resultado una nula variación en el número total de episodios de reflujo ya sea en terapia *ON* u *OFF*, esto observado en estudios post-prandiales. El valor normal de episodios de reflujo bajo terapia *ON* (<73) se ha determinado, extrapolando la información de voluntarios sanos (en *OFF*) y asumiendo que los IBP principalmente cambian el pH del material refluido sin afectar en número total de episodios. Sin embargo, Tutuian y cols han reportado que los IBP reducen el número de episodios de reflujo ácido pero no el número de episodios de reflujo no ácido, indicando que el límite superior normal para pacientes bajo terapia con IBP *bid* debe de ser 48 eventos de reflujo ⁽²⁾.

Análisis de la información del Monitoreo por IIM/pH

La evaluación de los resultados puede dividirse en análisis de:

- La información del pH
- La información de la impedancia (tránsito del bolo)

- La relación temporal entre el cambio de pH y el cambio en la impedancia
- La relación temporal entre los episodios de reflujo y la ocurrencia de los síntomas

Primeramente, el monitoreo de IIM/pH debe analizarse de manera cuantitativa, similar al monitoreo por pH-metría, buscando un número incrementado en los episodios de reflujo, un tiempo de exposición al ácido o bolo incrementado o un aumento en el número de episodios de reflujo proximal. La IIM/pH puede detectar la ingestión de bebidas ácidas, que se caracterizan por un movimiento anterógrado ácido, el cual puede interpretarse de forma equivocada por la pH-metría convencional.

La medida clínica clave es el número de episodios de reflujo ácidos o no ácidos así como su relación con los síntomas. En pacientes bajo terapia con IBP, es esencial el análisis cualitativo de la asociación síntomas-reflujo usando el índice de síntomas o la probabilidad de asociación de síntomas.

Bibliografía

1. Sifrim D, Castell D, Dent J, Kahrilas PJ. Gastro-oesophageal reflux monitoring: review and consensus report on detection and definitions of acid, non-acid, and gas reflux. *Gut* 2004; 53:1024-1031.
2. Kyung Y. How to interpret Esophageal Impedance pH Monitoring. *J Neurogastroenterol Motil*, Vol. 16 No. 3 Jul. 2010
3. Shay S, Tutuian R, Sifrim D, et al. Twenty-four hour ambulatory simultaneous impedance and pH monitoring: a multicenter report of normal values from 60 healthy volunteers. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:1037-1043.
4. 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; 101:1956-1963.

CAPITULO VI

REFLUJO NO ACIDO: DETECCION POR IMPEDANCIA INTRALUMINAL MULTICANAL/pH-METRIA. SIGNIFICADO CLINICO.

Introducción

El papel del ácido está bien establecido en la patogénesis de la ERGE, y el tratamiento médico de esta condición se basa principalmente en la supresión ácida gástrica por inhibidores de la bomba de protones (IBP), los cuales se prescriben empíricamente para tratar los síntomas que se sospecha son secundarios al reflujo. En la era actual, nos encontramos con pacientes que no responden a estos medicamentos; en estos pacientes, los síntomas persistentes pueden ser causados por reflujo gastroesofágico no ácido (también llamado reflujo débilmente ácido).

Monitoreo del Reflujo No Ácido

La pH-metría convencional mide el reflujo ácido al detectar caídas en el pH esofágico distal. Sin embargo, este método no permite la evaluación del reflujo no ácido, el cual aparece cuando el contenido gástrico es amortiguado (en el periodo post-prandial, en pacientes con gastritis atrófica o durante terapia con IBP). La Impedancia Intraluminal Multicanal/pH-metría (IIM/pH) permite la detección de reflujo gastroesofágico a cualquier nivel de pH.

Interpretación de la IIM/pH

La identificación de los episodios del reflujo requiere análisis visual de los cambios en los segmentos de medición de impedancia, haciendo que la interpretación de trazos de IIM/pH consuma más tiempo que los trazos convencionales de pH, los cuales son totalmente automatizados; esta es una de las principales críticas a la prueba. En el presente, no se cuenta con un análisis automático de los trazos, el programa hace una evaluación preliminar, identifica los eventos de reflujo y realiza la asociación de síntomas. Sin embargo, a causa de la variabilidad interindividual de la línea de base de la impedancia, especialmente en sujetos con una línea basal baja (esofagitis severa o Barrett), se sobreestiman los episodios de reflujo, por lo que se requiere corrección manual ⁽¹⁾.

La IIM/pH puede realizar la evaluación de la asociación entre los eventos de reflujo y los síntomas, esto último es considerado **lo más útil** clínicamente del análisis. El establecimiento de una asociación entre el reflujo y los síntomas requiere el uso del Índice de Síntomas (IS) y la probabilidad de Asociación de Síntomas (PAS), ambos tienen deficiencias, pero son útiles y se utilizan de manera común en la práctica clínica. Un IS o PAS positivos sugieren la necesidad de intervención terapéutica.

Para cada evento de reflujo, la impedancia permite determinar, además, su extensión esofágica proximal, lo cual es relevante en pacientes con síntomas extraesofágicos.

Significado Clínico del Reflujo No Ácido

En pacientes con síntomas persistentes a pesar de supresión y una endoscopia normal, se cree necesario realizar el monitoreo de reflujo bajo medicación. La medición del reflujo ácido por pH-metría convencional en pacientes con terapia *ON* no es adecuado a causa de la baja probabilidad pre-test en este escenario. La IIM/pH representa una mejor herramienta en estas circunstancias, porque detecta reflujo ácido y no ácido. Se pueden usar 2 parámetros de IIM/pH, el número de episodios de reflujo y el análisis de asociación de síntomas. Se cuentan ya con valores normales del número de episodios de reflujo, pero el significado clínico de un número anormal del número de episodios de reflujo no ácido no es claro, y el tratamiento que normaliza el número de estos episodios no necesariamente resultará en mejoría si son asintomáticos⁽²⁾. Así que, una pregunta más relevante es si hay una relación entre el reflujo no ácido y los síntomas.

En un estudio de 144 pacientes usando IS para evaluar a los pacientes refractarios a IBP, encontró que los síntomas persistentes son debidos a reflujo no ácido en 37% y a reflujo ácido persistente en 11%. En los restantes 52%, no hubo asociación entre reflujo (ácido o no ácido) y síntomas. El porcentaje de pacientes con un IS positivo fue menor entre pacientes con síntomas atípicos comparados con aquellos con síntomas típicos (25% vs 55%)⁽³⁾. En un estudio diferente usando la PAS en pacientes similares, encontró una asociación entre reflujo y síntomas en 37% de 60 pacientes; la PAS fue positiva en 17% para reflujo no ácido, ácido en 5% y mixto en 15%⁽⁴⁾. El llevar a cabo la IIM/pH en *ON* en pacientes con síntomas

persistentes, arrojará una de 3 hallazgos posibles: **(1)** Reflujo ácido remanente, el cual requerirá supresión ácida agresiva, incrementando la dosis o probando con algún medicamento diferente, **(2)** Control adecuado del ácido pero con reflujo no ácido, el cual con una asociación con síntomas positiva requerirá tratamiento más allá de los IBP, o **(3)** No se encuentra reflujo de ninguna clase y no hay asociación entre el reflujo y las molestias del paciente, éste último hallazgo envía al paciente a evaluación de causas diferentes al reflujo de sus síntomas, como la esofagitis eosinofílica o un síndrome funcional ⁽¹⁾.

Finalmente es importante hacer notar que el reflujo no ácido no siempre causa síntomas y que hay pacientes con respuesta a IBP que tienen reflujo no ácido asintomático. Aunque la habilidad del reflujo ácido para dañar la mucosa esofágica está bien establecida, está en duda un rol similar para el reflujo no ácido. Así que el reflujo no ácido debe ser considerado solo en pacientes con síntomas refractarios a pesar de terapia antisecretora.

Tratamiento del Reflujo No Ácido

Cuando se lleva a cabo la IIM/pH en pacientes bajo tratamiento, y los síntomas revelan ser debidos a reflujo no ácido, el tratamiento con IBP será inadecuado, en vez de esto, la terapia se enfocará a favorecer la función de la barrera antirreflujo. Siempre se recomiendan las modificaciones en el estilo de vida, especialmente la pérdida de peso, como un primer paso. Sin embargo, esto no es suficiente para muchos pacientes. Las opciones farmacológicas para el reflujo no ácido incluyen la inhibición de las relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior (RTEEI) con agentes como el baclofén, un agonista GABA_B, que ha demostrado disminuir las RTEEI, el reflujo no ácido y los síntomas; se inicia con una dosis pequeña (5 mg, 3 veces/día), con incrementos graduales de 5mg cada 4 días hasta 20 mg *tid*. Los efectos secundarios como náusea, somnolencia, mareo son muy frecuentes e inaceptables en algunos pacientes, por lo que se esperan nuevos agonistas GABA más tolerables en el futuro ⁽⁵⁾.

Finalmente, la funduplicatura es un tratamiento para la ERGE con probada eficacia en el control del reflujo ácido y se cree que podría esperarse un efecto similar en el reflujo no ácido. La cirugía ha probado mejorar los síntomas de ERGE asociados a reflujo no ácido en estudios no controlados que ha usado medidas de éxito subjetivas ⁽⁶⁾. Los resultados de estos estudios son provocadores, pero aún no

se disponen de estudios controlados aleatorizados con gran cantidad de pacientes; por lo que se recomienda la opción quirúrgica para pacientes con reflujo no ácido cuando los síntomas tienen un importante impacto en la calidad de vida y cuando la IIM/pH en *ON* ha mostrado una asociación fuerte entre los síntomas y el reflujo no ácido.

Bibliografía

1. Vela MF, Camacho-Lobato L, Srinivasan R, *et al.* Intraesophageal impedance and pH measurement of acid and nonacid reflux: effect of omeprazole. *Gastroenterology*. 2001; 120:1599–606.
2. Shay S, Tutuian R, Sifrim D, Vela MF, *et al.* Twenty-four hour ambulatory simultaneous impedance and pH monitoring: a multicenter report of normal values from 60 healthy volunteers. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:1037–43.
3. Mainie I, Tutuian R, Shay S, Vela M, Zhang X, Sifrim D, Castell DO. Acid and non-acid reflux in patients with persistent symptoms despite acid suppressive therapy: a multicenter study using combined ambulatory impedance-pH monitoring. *Gut* 2006; 55:1398–1402.
4. Zerbib F, Roman S, Ropert A, des Varannes SB, *et al.* Esophageal pH-impedance monitoring and symptom analysis in GERD: a study in patients off and on therapy. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:1956–63.
5. Vela MF, Tutuian R, Katz PO, Castell DO. 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.
6. Swoger J, Ponski J, Hicks DM, *et al.* Surgical fundoplication in laryngopharyngeal reflux unresponsive to aggressive acid suppression: a controlled study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006; 4:433–41.

CAPITULO VII

UTILIDAD DE LA IMPEDANCIA INTRALUMINAL MULTICANAL/pH-METRIA EN EL MANEJO DE LA ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFAGICO

Introducción

En la era de la terapia empírica con inhibidores de la bomba de protones (IBP), el monitoreo de pH esofágico mediante Impedancia Intraluminal Multicanal/pH-metría (IIM/pH), frecuentemente solo se reserva para los pacientes con síntomas refractarios. Dada la complejidad de las presentaciones de los pacientes, el avance de la tecnología y la información emergente en el campo de la ERGE, hay preguntas esenciales necesitan ser respondidas: ¿Cuáles son las indicaciones para monitoreo de pH esofágico en pacientes que se les sospecha ERGE? Y, si los pacientes no responden a terapia antisecretora, ¿cuál es la probabilidad de que aún tengan ERGE? Y, ¿debería realizarse la prueba de monitoreo sin terapia de IBP (*OFF*), o es más importante saber si hay reflujo ácido a pesar de la terapia (*ON*)?

Indicaciones para Monitoreo por pH-metría o IIM/pH

Una prueba empírica con IBP es el abordaje inicial para todos los pacientes con síntomas atribuidos a ERGE. La prueba empírica tiene una sensibilidad alta aunque una especificidad variable en el diagnóstico de ERGE. Una respuesta positiva a la prueba sugiere ERGE como la causa a los síntomas de los pacientes. En éste escenario no hay indicación para la realización de la IIM/pH a menos que el paciente esté reacio a continuar con la terapia ya sea por el costo, por razones de apego al tratamiento o por efectos secundarios a pesar de beneficio clínico. Estos escenarios indican la necesidad de una terapia alterna como la funduplicatura para este grupo de pacientes respondedores a IBP, lo que implica la realización previa de un monitoreo de pH para documentar de manera objetiva la ERGE. Otra indicación serían, los pacientes que se sometieron a terapia quirúrgica pero que continúan presentando síntomas después de la cirugía, para determinar si los síntomas son secundarios a reflujo y para evitar terapia innecesaria como IBP o bloqueadores H₂. En éste escenario debe realizarse la prueba en *OFF*, el objetivo

de la prueba en este grupo (quienes ya se les había diagnosticado ERGE antes de la cirugía) es evaluar por una funduplicación fallida o disfuncional (Tabla 1) ⁽¹⁾.

El control adecuado del ácido en pacientes con complicaciones de la ERGE, como esófago de Barrett, es una indicación menos frecuente para el monitoreo de pH, en todo caso, debería realizarse bajo terapia. Sin embargo, en la mayoría de los pacientes con esófago de Barrett, el control de síntomas, no el control del pH, es el marcador usado por los médicos. La IIM/pH también se recomienda en pacientes que son refractarios a IBP empíricos. De hecho, actualmente ésta es la indicación más común para la realización de la prueba. En éste punto, es importante reconocer que el uso empírico de IBP ha cambiado el papel de las pruebas esofágicas de reflujo. El valor más importante del monitoreo de pH o de IIM/pH no es más definir la presencia de ERGE, sino excluirlo, especialmente cuando se usa en la evaluación de pacientes con síntomas refractarios a IBP, quienes probablemente no tengan la enfermedad para la cual están siendo monitoreados. Se está de acuerdo que cualquier prueba de reflujo esofágico debe realizarse hasta que el paciente haya tenido por lo menos 8 semanas de terapia con IBP a dosis doble, reservando la prueba diagnóstica (IIM/pH) para aquellos con pobre respuesta a supresión ácida agresiva. ⁽¹⁾

Tabla 1. Indicaciones para Monitoreo Esofágico de pH

- 1. Documentar exposición ácida esofágica patológica en pacientes con endoscopia negativa considerados para funduplicatura.**
 - 2. Pacientes a los que se les realizó un procedimiento quirúrgico antirreflujo y que continúan con síntomas de ERGE.**
 - 3. Valoración de un adecuado control de ácido en pacientes con ERGE complicado, como esófago de Barrett**
 - 4. Evaluación de pacientes refractarios a IBP (indicación más común)**
-

Ganancia Diagnóstica en Pacientes con Terapia en OFF

ERGE típico. En ausencia de tratamiento, el rendimiento añadido de la IIM/pH comparado con la pH-metría convencional para síntomas típicos es modesto. La mayoría de los episodios de reflujo sintomáticos son ácidos y solo 15% de los

episodios de pirosis y regurgitaciones se asocian a reflujo débilmente ácido. Sin embargo, la IIM/pH provee información equivalente a la dada por la pH-metría y permite la detección del paciente ocasional con una asociación positiva entre síntomas y reflujo débilmente ácido o reflujo gaseoso. Además, el monitoreo por impedancia ayuda a excluir caídas de pH falsamente positivas (v. gr. al beber líquidos ácidos) ⁽²⁾.

ERGE atípico. El rendimiento añadido de IIM/pH en OFF parece ser mayor en pacientes con síntomas atípicos. Dos estudios han reportado ganancias diagnósticas de 22-32% en pacientes con síntomas relacionados con ERGE atípico referidos para IIM/pH. En pacientes con tos crónica, la IIM/pH aumento el rendimiento diagnóstico arriba del 30% comparado con la pH-metría. Una ventaja adicional es su habilidad para detectar la extensión proximal del material refluído ⁽²⁾.

En los niños con una variedad de síntomas atípicos, la impedancia-pH se asoció también con un incremento de 22% en la probabilidad de una asociación de síntomas positiva. En niños con asma, el uso de IIM/pH mostró que el 51% de los episodios de reflujo fueron débilmente ácidos e incrementa el IS comparado con la pH-metría sola. Los lactantes reciben frecuentemente fórmula materna, lo que resulta en un contenido gástrico amortiguado la mayor parte del día, incrementando la ganancia diagnóstica con la impedancia-pH. El pacientes pre-término, los episodios de apnea ocurren más frecuentemente después de un episodio de reflujo, de los cuales el 57% son no ácidos ⁽²⁾.

Ganancia Diagnóstica en Pacientes con Terapia en ON

El principal valor añadido de la IIM/pH comparado contra pH-metría convencional es la valoración de los síntomas que persisten aún bajo terapia con IBP (ERGE refractario), ya que provee un mejor entendimiento del por qué los síntomas siguen persistiendo, es decir, si hay insuficiente control de la acidez gástrica y persiste el reflujo ácido, si hay control adecuado del reflujo ácido, pero persiste el no ácido, o si no hay reflujo de ninguna clase que provoque los síntomas. Un estudio multinacional con IIM/pH reveló de forma consistente que los pacientes con síntomas persistentes a pesar de IBP bid, infrecuentemente tienen cantidades anormales de reflujo ácido (1-15%), pero 30-40% tienen reflujo no ácido que correlaciona con los síntomas de los pacientes. Estos síntomas más

frecuentemente asociados con reflujo no ácido fueron regurgitación, tos y dolor torácico. En contraste la pirosis es más comúnmente provocada por reflujo ácido (2).

ERGE típico. Los estudios en pacientes en ON, muestran que la terapia supresora de ácido, disminuye la cantidad de reflujo ácido, pero provoca un incremento en la cantidad de eventos de reflujo no ácido. Por otra parte, la pirosis, el síntoma preponderante de aquellos en terapia OFF, fue superada por la regurgitación bajo tratamiento. En un estudio multicéntrico, usando IIM/pH en 168 pacientes con ERGE refractarios, se encontró un IS positivo para reflujo no ácido en 37%. En general, el reflujo puede identificarse como causa de los síntomas en 48% de pacientes con apoyo de la IIM/pH, comparado con la pH-metría que detecta solo el 11% de los pacientes (1).

Se está de acuerdo que el resultado de una pH-metría en pacientes refractarios a IBP lo más probable es que sea normal, si se realiza en terapia ON (IBP a dosis doble), ya que solo el 1% de los pacientes con síntomas extraesofágicos y 7% de aquellos con síntomas típicos tendrán una exposición ácida patológica. El añadir el IS no cambia mucho estos resultados: 2% y 9% respectivamente. La IIM/pH en ON incrementa la probabilidad de anormalidad en 37%, con esto se concluye que las pruebas esofágicas ya sean con pH-metría o IIM/pH, si se realizan bajo terapia con IBP, lo más frecuente es que sean normales (99% y 63%, respectivamente) sugiriendo que la ERGE no es la causa de los síntomas persistentes. En este escenario se debe iniciar un abordaje para buscar otras causas (1).

La crítica a este abordaje es que no sabremos si el paciente tiene reflujo de forma basal; pero, el contrargumento a esto debería ser que el conocimiento del estatus basal en este grupo de pacientes no nos ayuda a responder porque continúan con los síntomas mientras están con IBP a dosis doble. Un estudio reciente sugiere que la mayoría de los pacientes refractarios (72%) a IBP a dosis doble tienen exposiciones ácidas patológicas si se realizan la prueba en OFF, en este caso la prueba solo confirma la existencia de ERGE pero no explica la persistencia de los síntomas bajo la terapia (1).

ERGE atípico. Los estudios en pacientes bajo IBP indican que el reflujo no ácido se asocia más a síntomas atípicos en comparación con los síntomas típicos, sugiriendo

que en estos pacientes el rendimiento de la IIM/pH puede ser mayor. No obstante, son limitados el número de estudios en pacientes con ERGE atípico en ON. Un estudio comparó la IIM/pH en ON en pacientes con síntomas laríngeos refractarios y globus vs. pacientes con pirosis refractaria, encontrando que el globus se asoció a una alta prevalencia de extensión proximal del reflujo, y la evaluación de reflujo débilmente ácido incrementó el rendimiento diagnóstico por 27%. Una asociación significativa entre reflujo débilmente ácido y la tos se encontró en 35% de pacientes con tos crónica que no responden a IBP ⁽²⁾.

Conclusiones

Hasta que se tenga mejor información, dada la efectividad de la terapia empírica, se recomienda usar la respuesta a la terapia supresora de ácido como la guía para determinar si la ERGE está produciendo los síntomas. Una ausencia completa de respuesta a dosis doble de IBP debe alertar al clínico a cerca de la asociación causal entre el reflujo y las molestias del paciente. El objetivo de una investigación con pH-metría o IIM/pH debe ser la exclusión del reflujo, lo cual se puede hacer de manera muy probable (99% o 63% respectivamente) si se realiza la prueba en terapia ON. No hay que olvidar que el valor de la pH-metría o IIM/pH en pacientes refractarios no es identificar al reflujo como causa de los síntomas persistentes, sino, documentar que la ERGE no es la causa, y entonces investigar otras etiologías ^(1,2).

Bibliografía

1. Vaezi MF. Relux Monitoring: On or Off Therapy? *Am J Gastroenterol* 2011; 106:183-185.
2. Blondeau K, Tack J. Usefulness of Impedance Testing in the Management of GERD. *Am J Gastroenterol* 2009; 104:2664-2666.
3. Mainie I, Tutuian R, Shay S *et al.* Acid and nonacid reflux in patients with persistent symptoms despite acid suppressive therapy: a multicentre study using combined ambulatory impedance pH monitoring. *Gut* 2006; 55:1398–402.
4. Charbel S, Khandwala F, Vaezi MF. The role of esophageal pH monitoring in symptomatic patients on PPI therapy. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:283–9.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN

La Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (ERGE) se define como una condición que se desarrolla cuando el reflujo del contenido gástrico causa síntomas o complicaciones. La epidemiología difiere en diferentes partes del mundo; en occidente es común y la prevalencia se estima en 10-15%. Se clasifica en 3 grupos, siendo la Enfermedad por Reflujo No Erosiva (ERNE) la que cuenta con 70% de los casos, siendo éste subgrupo además, el que menos responde a terapia antisecretora.

De acuerdo al consenso de Roma III usando pH-metría convencional, el 50% de los pacientes con ERNE tendrán una exposición ácida normal. Aquellos con probabilidad de asociación de síntomas (PAS) positiva se les llama Esófago Hipersensible (EH) y aquellos con PAS negativa definen la Pirois Funcional (PF), siendo ésta última, la que contribuye con la mayoría de los casos dentro de éste grupo (60%) y que además, representa un reto terapéutico dada su poca respuesta a inhibidores de la bomba de protones (Figura 1) ⁽¹⁾. El advenimiento de la tecnología de Impedancia Eléctrica Intraluminal/pH-metría (IIM/pH) permite la detección del reflujo y su naturaleza (líquido, gas, mixta), su extensión proximal y permite clasificarlos en ácido (pH<4) y no ácido (pH>4), éste último, es importante ya que el reflujo no ácido (bilis, secreciones pancreáticas), puede contribuir a la patogénesis de la ERGE, especialmente dentro del grupo refractario a tratamiento (Figura 2) ⁽²⁾.

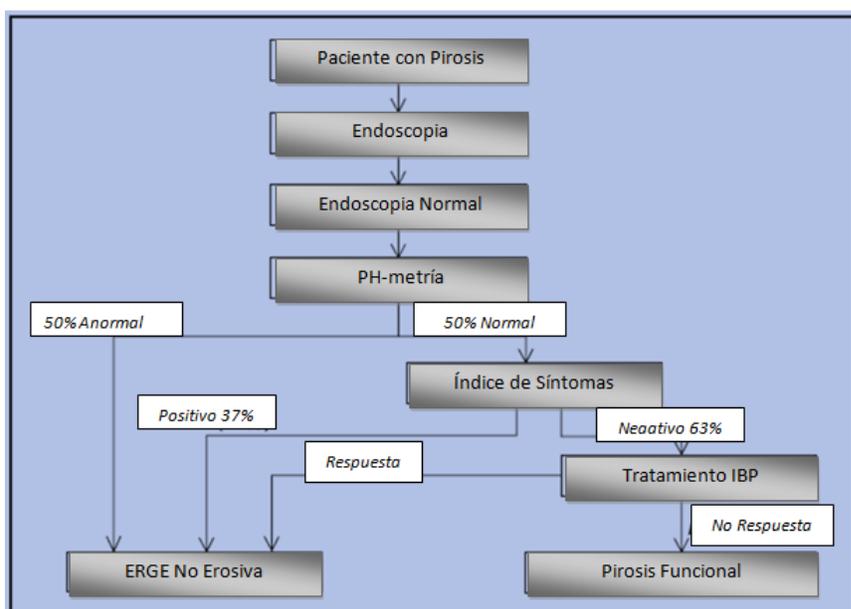


Figura 1. Algoritmo diagnóstico de la ERNE, según los criterios de Roma III.

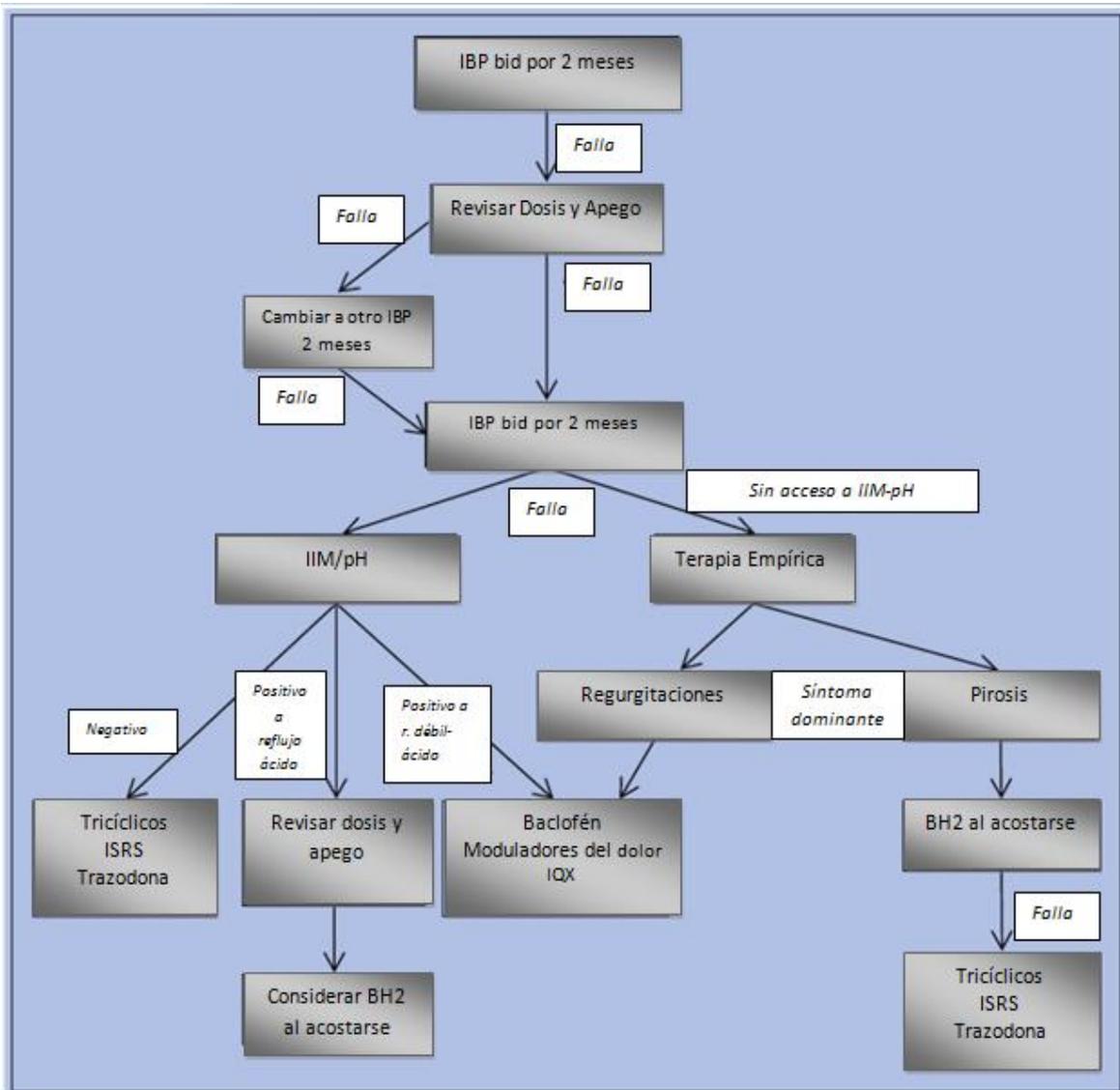


Figura 2. Algoritmo de manejo de la ERGE en pacientes con falla a IBP (modificado de ref. 2)

La segunda parte del estudio aborda el papel de la Hernia Hiatal (HH) en la patogénesis de la ERGE, sobre todo en lo que tiene que ver con la disminución en la depuración de ácido. La HH se define como el desplazamiento proximal de la porción superior del estómago a través del hiato diafragmático. Hay 2 tipos principales: la HH por deslizamiento y la paraesofágica, la primera constituye el 90% de los casos y es la que se asocia a ERGE ⁽³⁾.

La HH impide la función del esfínter esofágico inferior (EEI) a través de varios mecanismos, el desplazamiento del EEI hacia el interior del tórax reduce la presión basal del EEI y acorta la longitud de la zona de la alta presión debido a la pérdida

del segmento intra-abdominal del EEI. La HH elimina el incremento de presión que ocurre con el esfuerzo e incrementa las relajaciones transitorias del EEI y, además, altera la depuración esofágica de ácido al incrementar el reflujo que ocurre del saco herniario durante las relajaciones del EEI inducidas por la deglución ⁽⁴⁾.

Después de un episodio de reflujo, el periodo en que la mucosa permanece a $\text{pH} < 4$ se define como el tiempo de depuración de ácido. La depuración esofágica de ácido involucra 2 procesos: la peristalsis esofágica y la acción alcalinizante de la saliva y de las secreciones esofágicas. Aunque la competencia de la barrera antirreflujo determina la frecuencia y volumen del reflujo gastroesofágico, la depuración ácida esofágica determina la duración de la exposición de la mucosa al ácido y probablemente la severidad del daño a la mucosa ^(5,6).

La mayoría de los estudios que evalúan el tiempo de depuración esofágica de ácido fueron realizados con manometría convencional, pH-metría y apoyo radiológico ^(7,8), sin embargo, la IIM/pH además de la calidad del material refluido y tipo de reflujo, nos provee del tiempo de depuración de ácido, por lo que nos permite evaluar la asociación de la HH con este parámetro.

IV. OBJETIVO GENERAL

Evaluar la aportación diagnóstica de la Impedancia Intraluminal Multicanal/pH-metría en la evaluación de pacientes con Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico.

V. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar la distribución de la muestra de pacientes con ERNE en diversos grupos en base a IIM/pH y su comparación con pH-metría convencional.
2. Determinar las características demográficas y clínicas de los enfermos según diagnóstico.
3. Verificar la asociación de la presencia de HH en pacientes con Enfermedad por Reflujo No Erosiva con: a) La presencia de Tiempo de Depuración de ácido prolongado, con b) % Tiempo pH<4 Prolongado, c) Un Numero de Episodios Ácidos Distales alto, medidos por IIM/pH.
4. Determinar la distribución de los diagnósticos de los pacientes respecto a la presencia o ausencia de HH.

VI. METODOLOGÍA

a. Tipo y diseño del estudio

Retrospectivo y descriptivo respecto a los objetivos específicos 1 y 2. Se realizó un estudio de casos y controles retrospectivo al estudiar los objetivos específicos 3 y 4.

b. Población y tamaño de la muestra

Se estudiaron 77 pacientes enviados a la sección de Fisiología Gastrointestinal del Hospital Español de México con síntomas de ERGE, a los cuales se le realiza historia clínica y con endoscopia negativa. Se realizó IIM/pH-metría mediante el dispositivo SLEUTH diseñado por Sandhill Scientific Inc.

c. Criterios de inclusión

Pacientes con síntomas de ERGE por lo menos 6 meses antes del estudio, en terapia OFF (sin toma actual de antisecretores), los cuales se suspendieron 7 días previos al estudio. Se incluyen pacientes con endoscopia superior negativa, con historia clínica y reporte completo e IIM/pH.

d. Criterios de exclusión

Pacientes con historia de cirugía antirreflujo, cirugía gástrica, trastornos motores esofágicos severos (acalasia, miopatía, relacionados a esclerodermia), estudios endoscópico con hallazgo de esofagitis, consumo de procinéticos, nitratos, calcioantagonistas, anticolinérgicos, sedantes. Se excluyen además pacientes con reportes IIM/pH incompletos, pacientes sin historia clínica.

e. Criterios de eliminación

Ninguno.

f. Variables

Cuantitativas continuas: Edad, % tiempo pH<4, y tiempo de depuración de ácido.

Cuantitativas discretas: número de episodios ácidos y no ácidos distales, número de episodios proximales.

Cualitativas: Género (hombre/mujer), presencia de Hernia Hiatal.

VII. PROCEDIMIENTOS

Se revisaron los reportes de IIM/pH realizadas desde 2007 hasta 2011, en pacientes con ERNE; de las historias clínicas se tomaron datos respecto a género y edad (demográficos), presencia o no de Hernia Hiatal, síntomas extraesofágicos. Se analizó de primera intención el diagnóstico según pH-metría convencional y posteriormente contrastándolo con el diagnóstico obtenido por IIM/pH. Después, en un segundo análisis, esta misma muestra de pacientes se divide en 2 grupos: pacientes con Hernia Hiatal y pacientes sin Hernia Hiatal, y se comparan ambos grupos en busca de diferencias significativas en variables tales como edad, % tiempo pH<4, número de episodios ácidos y no ácidos distales, número de episodios proximales y tiempo de depuración de ácido.

VIII. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizaron medidas de tendencia central y dispersión para las variables cuantitativas, las frecuencias son expresadas en términos de proporción. Para comparar los grupos de variables categóricas se usaron como pruebas la ji cuadrada (X²) y la de Fisher; se aplicó t de Student o la U de Mann-Whitney para datos cuantitativos. Para comparar las variables cuantitativas continuas con más de 2 grupos usamos la prueba de Kruskal Wallis. El nivel de significancia se consideró en < 0.05 (dos colas). Se usó el paquete estadístico SPSS versión 12.0.

IX. RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS

No existen estudios en nuestro país con pacientes con ERGE con la variedad no erosiva en los que se busque la ganancia diagnóstica de IIM/pH vs. pH-metría en términos de diagnóstico. Un diagnóstico más preciso obtenido por impedancia-pH puede dirigir el tratamiento en otra dirección, por lo que tendrá implicaciones terapéuticas y pronósticas.

Respecto al segundo análisis, no hay estudios que asocien la presencia de HH y el tiempo de depuración de ácido por medio de IIM/pH. La introducción de ésta técnica diagnóstica ayudará, sin duda, a categorizar de mejor manera a los pacientes con ERGE debido a las ventajas que esta provee.

X. RESULTADOS

En esta población de pacientes con ERNE, en relación a pH-metría convencional encontramos a 19 pacientes con EH y 23 pacientes se clasificaron con PF (Tabla 1 y Figura 1).

Diagnóstico por pH-metría		
	Pacientes (n=77)	Porcentaje (%)
EAP PAS+	25	32.4
EAP PAS-	10	12.9
Esófago Hipersensible	19	24.6
Pirosis Funcional	23	29.8
	77	100

Tabla 1. Diagnósticos obtenidos mediante pH-metría convencional. EAP: Exposición ácida patológica. PAS: probabilidad de asociación de síntomas.

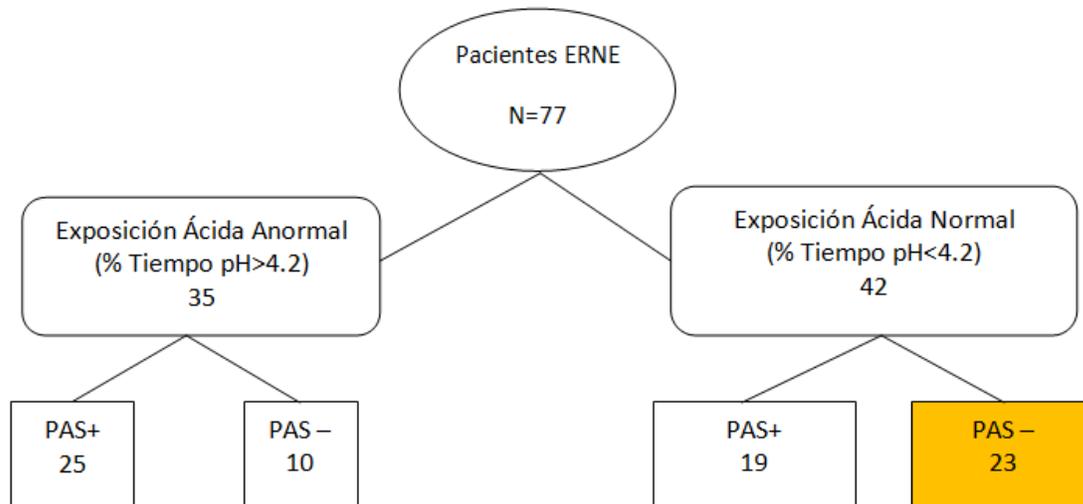


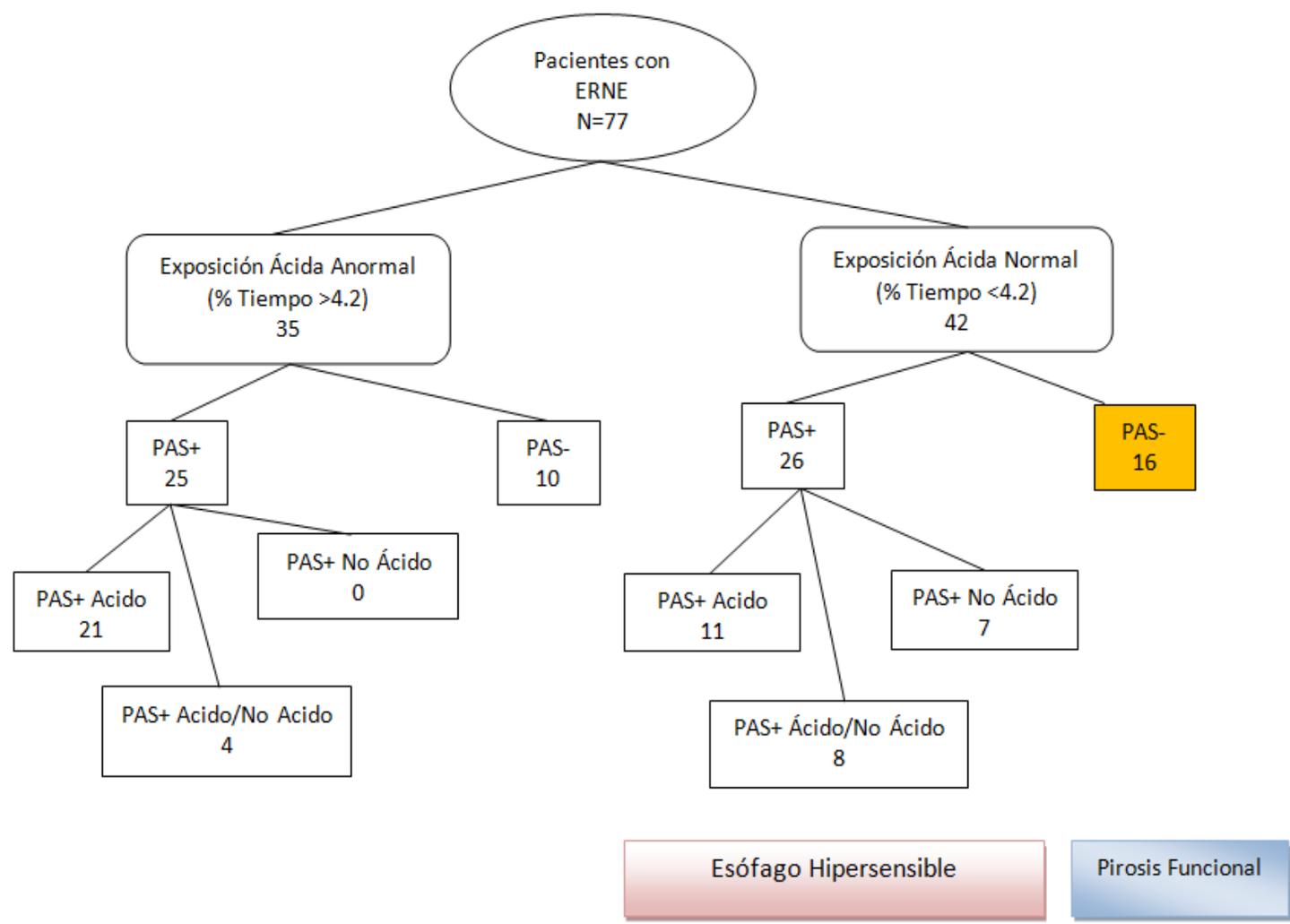
Figura 1. Distribución de los pacientes (n=77) con ERNE usando el % de tiempo de exposición ácida y la probabilidad de asociación de síntomas (PAS) para ácido por medio de pH-metría convencional.

En cambio, usando IIM/pH en los mismos grupos de pacientes, encontramos que el número de pacientes en los cuales hay hipersensibilidad esofágica se incrementó de 19 (24.6%) a 26 (33.8%) y, además, el número de pacientes funcionales cayó de 23 (29.8%) a 16 (20.7%) (Tabla 2 y Figura 2). Esto es, el uso de IIM/pH ayuda a evidenciar más pacientes con EH y disminuir la proporción de pacientes funcionales, arrojando una ganancia diagnóstica de alrededor de 9%, debido a la capacidad de la prueba para detectar reflujo no ácido (Figura 3).

Diagnóstico por Impedancia Intraluminal Multicanal pH-metría		
	Pacientes (n=77)	Porcentaje (%)
EAP PAS+ Ácido	21	27.2
EAP PAS + Ácido/No Ácido	4	5.2
EAP PAS-	10	12.9
Esófago Hipersensible para Ácido	11	14.3
Esófago Hipersensible para No Ácido	7	9.1
Esófago Hipersensible para Ácido/No Ácido	8	10.4
Pirosis Funcional	16	20.7
	77	100

Tabla 2. Diagnósticos obtenidos mediante IIM/pH-metría. EAP: Exposición ácida patológica. PAS: probabilidad de asociación de síntomas.

Figura 2. Distribución de los pacientes (n=77) usando el porcentaje de tiempo de exposición ácida y la probabilidad de asociación de síntomas (PAS) para ácido y no ácido por medio de IIM/pH-metría.



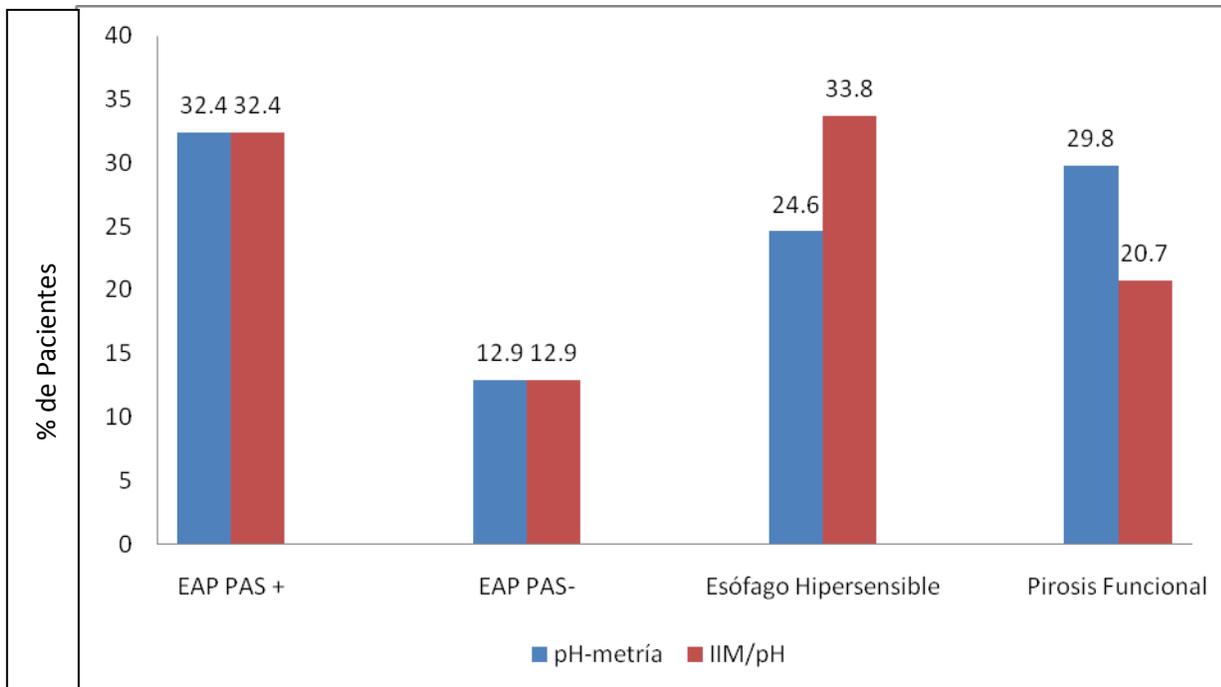


Figura 3. Distribución de los diagnósticos con pH-metría convencional vs IIM/pH. EAP: *Exposición ácida patológica*. PAS: *Probabilidad de asociación de síntomas*. IIM/pH: *Impedancia intraluminal multicanal/pH-metría*.

Para continuar con los objetivos específicos del estudio, esta misma muestra de 77 pacientes con ERNE se dividió en 2 grupos, pacientes con Hernia Hiatal y pacientes sin Hernia Hiatal.

De la muestra total, se identificaron 37 pacientes con HH (48%) a los cuales se les encontró un promedio de exposición ácida mayor en comparación con los pacientes sin HH (3.0 vs 11.8 $p < 0.05$) (Tabla 3). Respecto al tiempo de depuración esofágica de ácido, se encontró que, en promedio, los pacientes con HH tienen un tiempo 3 veces mayor en relación a los pacientes sin HH (242 seg vs 71 seg $p < 0.05$). Los episodios ácidos distales y proximales son mayores en pacientes con HH, éstos últimos podrían explicar en parte la sintomatología extraesofágica presente en algunos pacientes con ERGE.

Variable, valor normal	Pacientes sin Hernia Hiatal	Pacientes con Hernia Hiatal	Valor p
Edad	42 (9-65)	49 (8-80)	<0.05
% Tiempo pH<4	3.0 (0-14)	11.8 (0-59)	<0.05
Número episodios ácidos distales (<55)	32 (0-104)	60 (3-181)	<0.05
Número episodios no ácidos distales (<27)	28 (1-101)	30 (2-123)	NS
Número episodios proximales de pie (<29)	26 (0-85)	34 (0-80)	<0.05
Número episodios proximales decúbito (<3)	6 (0-60)	7 (0-24)	NS
Tiempo depuración ácido, segs (<71)	71 (0-270)	242 (0-1773)	<0.05

Tabla 3. Características de los pacientes dada la presencia o no de HH y significancia estadística.

Los diagnósticos relacionados a la presencia de HH (Figura 4) evidentemente tienen relación con una mayor exposición ácida esofágica distal, en comparación los pacientes sin HH, donde la pirosis funcional y el esófago hipersensible para ácido/no ácido fueron los más frecuentes (Figura 5).

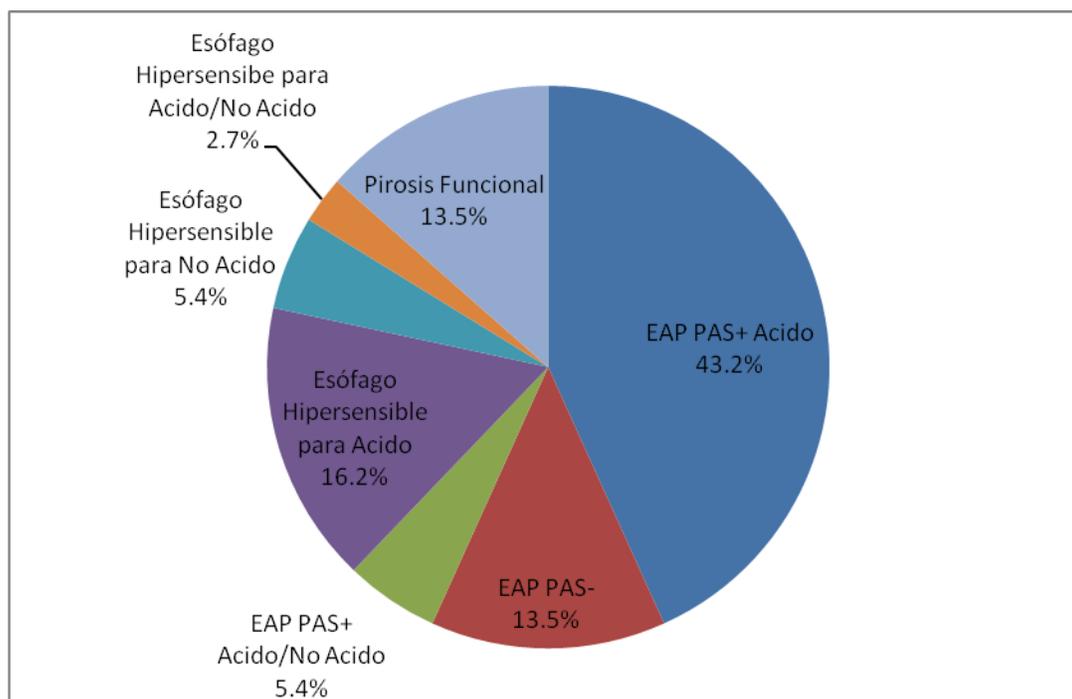
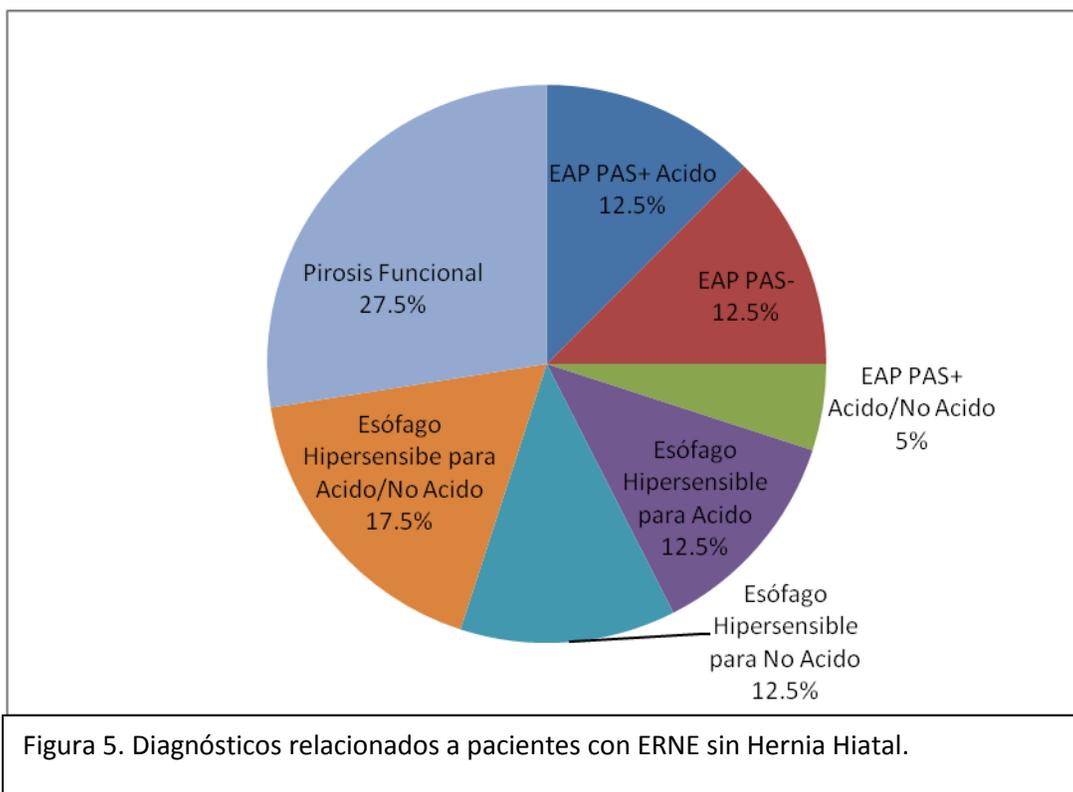


Figura 4. Diagnósticos relacionados a pacientes con ERNE con presencia de Hernia Hiatal.



DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

En éste estudio se evaluaron 77 pacientes con diagnóstico de ERNE a los cuales se les realiza IIM/pH y es posible categorizarlos en EAP PAS+, EAP PAS-, EH y PF de forma más precisa que con la pH-metría convencional. Además, gracias a la capacidad de IIM/pH de detectar no solamente reflujo ácido, sino también reflujo no ácido, es posible identificar a los pacientes que tienen síntomas relacionados con el reflujo no ácido, ácido o ambos. El papel del reflujo no ácido en pacientes sintomáticos a pesar de manejo con antisecretores está tomando cada vez mayor relevancia.

La identificación de pacientes con EH a reflujo no ácido, permitirá otras alternativas terapéuticas, como la funduplicatura o el uso de nuevas drogas para disminuir las relajaciones transitorias del esfínter inferior (baclofeno, arbaclofeno, lesogaberan) o moduladores del dolor (inhibidores de la recaptura de serotonina,

antidepresivos tricíclicos); éstas opciones terapéuticas aún deberán ser evaluadas en estudios subsecuentes en éste subgrupo de enfermos.

En la población de éste estudio de pacientes con ERNE, en relación a pH-metría convencional encontramos a 19 pacientes con EH y 23 pacientes se clasificaron con PF. En cambio, usando IIM/pH en los mismos grupos de pacientes, encontramos que el número de pacientes en los cuales un factor responsable de sus síntomas se incrementó de 19 (24.6%) a 26 (33.8%) y, además, el número de pacientes sin evidencia de causa de sus síntomas cayó de 23 (29.8%) a 16 (20.7%). Esto es, el uso de IIM/pH ayuda a evidenciar la proporción de pacientes con organicidad y a disminuir la proporción de pacientes funcionales en alrededor de 9%.

También hay que hacer notar que dentro de los pacientes con franca EAP PAS+ hay 4 con síntomas relacionados a reflujo mixto, éstos probablemente no respondan de manera adecuada a la supresión ácida y deberán tratarse de una forma distinta; además, ésta afirmación contribuye a limitar la aplicación de la prueba empírica con IBP en ésta población.

Respecto a la segunda parte del estudio, está claramente demostrado el papel de la HH en pacientes con ERGE, hay estudios que prueban una presión de reposo del EEI menor debido a un menor segmento intra-abdominal, lo cual es proporcional al tamaño de la HH. Además, la presencia de HH se asocia a peristalsis de amplitud disminuida en el esófago distal, lo cual impide la depuración del contenido ácido ⁽⁹⁾.

Se ha propuesto además que el contenido gástrico puede quedar atrapado en la HH, limitado por el EEI proximalmente y por la crura diafragmática distalmente, éste contenido puede refluir al esófago cuando el EEI se relaja durante la deglución, esto contribuye a la prolongación del tiempo de exposición al ácido visto en estos pacientes. Respecto al tamaño de la HH, se sabe que las mayores de 3cm se asocian a un EEI de menor presión de reposo, más corto, una peristalsis menos efectiva y depuración ácida anormal comparadas con HH menores ^(6,9).

Nuestro estudio confirma mediante IIM/pH la asociación entre la presencia de HH con un porcentaje de exposición a ácido <4 mayor, mayor número de episodios ácidos distales y un tiempo de depuración esofágico prolongado en

comparación a pacientes sin HH, evidenciando, sin duda la aportación de la HH en la patogénesis y en las complicaciones de la ERGE.

En conclusión, el uso clínico de IIM/pH en la evaluación de pacientes con ERGE, nos proporciona información importante respecto al reflujo no ácido, ya que puede ser este, la causa de la falla a tratamiento. Además debe considerarse la utilidad de la IIM/pH para el desarrollo de futuros criterios de Roma, ya que nos ofrece un diagnóstico más preciso de los subgrupos de ERGE y la posibilidad de darles a cada uno la terapéutica más apropiada.

Bibliografía

1. Savarino E, Marabotto E, Zentilin P, et al. The added value of impedance-pH monitoring to Rome III criteria in distinguishing functional heartburn from non-erosive reflux disease. *Dig Liver Dis* (2011), doi:10.1016/j.dld.2011.01.016.
2. Hershcovici T, Fass R. Management of gastroesophageal reflux disease that does not respond well to proton pump inhibitors. *Curr Opin Gastroenterol* 26:367-378.
3. Herwaarden MA, Samsom M, Smout A. The role of hiatus hernia in gastro-oesophageal reflux disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 16:831-835.
4. Gordon C, Kang JY, Neid PJ, et al. Review article: the role of the hiatus hernia in gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 719-732.
5. Kahrilas PJ. The role of Hiatus Hernia in GERD. *Yale Journal of Biology and Medicine* 72 (1999), pp. 101-111.
6. Emerenziani S, Habib FI, Ribolsi M, et al. Effect of hiatal hernia on proximal oesophageal acid clearance in gastro-oesophageal reflux disease patients. *Aliment Pharmacol Ther* 23, 751-757.
7. Stewart RJ, Honston BT, Boston VE, et al. Role of hiatal hernia in delaying acid clearance. *Arch Dis Child* 1993 May; 68 (5):662-4.
8. Kasapidis P, Vassilakis JS, Tzovaras G, et al. Effect of hiatal hernia on esophageal manometry and pH-metry in gastroesophageal reflux disease. *Dis Dis Sci* 1995 Dec; 40 (12):2724-30.
9. Kahrilas PJ. Esophageal motor activity and acid clearance. *Gastroenterol Clin North Am* 1990 Sep; 19(3):537-50