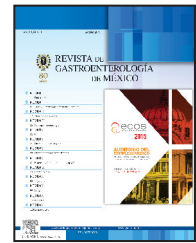


REVISTA DE
GASTROENTEROLOGÍA
DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



ENFERMEDADES ESOFÁGICAS

Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) erosiva (EE) y no erosiva (ERNE)

O. Gómez-Escudero

Gastroenterología, Endoscopia Digestiva y Motilidad Gastrointestinal, Hospital Ángeles Puebla

Recibido el 27 de mayo de 2015; aceptado el 10 de junio de 2015

Introducción

Durante la pasada DDW se presentaron trabajos que propusieron nuevos mecanismos fisiopatológicos, nuevas variables de pruebas diagnósticas ya establecidas, así como técnicas novedosas de diagnóstico y tratamiento.

Fisiopatología

El grupo del Dr. Spechler presentó un trabajo que propuso como mecanismo primario de ERGE el daño epitelial mediado por inflamación linfocítica en lugar del daño directo por ácido con base en la presencia de marcadores linfocitarios mediante inmunohistoquímica en biopsias esofágicas.¹ Otro trabajo analizó la alteración funcional en la barrera epitelial esofágica (BEE) al medir el índice de resistencia eléctrica transepitelial basal (TEER por sus siglas en inglés) y la permeabilidad mucosa con fluoresceína (PMF) en biopsias de áreas de mucosa normal. Ambos parámetros fueron significativamente menores en EE ($p < 0.05$), sugiriendo que la BEE no se encuentra afectada en ERNE.² Un grupo sueco presentó los resultados a largo plazo de dos estudios (Kalexanda y LongGERD) en una población con prevalencia de *Helicobacter pylori* (HP) de 11 a 38% y de ERGE de 24 a 39%, y aunque HP fue factor de riesgo para ERGE, la presencia de atrofia localizada en el cuerpo gástrico fue un factor protector.³

Pruebas diagnósticas

Se presentó un dispositivo localizador por flujo de aire (AFSL por sus siglas en inglés) para ubicar el esfínter esofágico inferior (EEI) y fue comparado con manometría esofágica de alta resolución (MEAR) en pacientes referidos para IEI-PH. Ambas mediciones fueron realizadas por técnicos y médicos cegados entre sí; la diferencia en colocación fue menor con la MEAR (92% en rango < 2 cm), las diferencias con AFSL fueron mayores (OR 3.65 para diferencia en colocación > 3 cm) y colocación fuera del rango de 3 cm en 32% de los pacientes, por lo que en este momento el AFSL no es una alternativa aceptable a la manometría.⁴ También se presentó un dispositivo para medir la apertura y cierre del EEI con base en cambios acústicos detectados mediante un catéter micro-oscilador y un micrófono en miniatura con diferentes niveles de frecuencias de acuerdo con el grado de apertura, pero aún se encuentra en investigación.⁵ El grupo del Dr. Vaezi propuso un modelo matemático para predecir desarrollo de esofagitis, identificando los factores más comúnmente asociados mediante un modelo de regresión. El principal predictor de desarrollo de EE fue porcentaje de reflujo ácido, seguido de tamaño de hernia hiatal, número de eventos de reflujo e índice de masa corporal. La ecuación fue validada en un grupo de pacientes externos (Figura 1).⁶ Varios trabajos analizaron diversos parámetros asociados con la IEI-PH. El grupo del Dr. Richter confirmó el hallazgo

Autor de correspondencia: Av. Kepler 2143-950, Col. Reserva Territorial Atlixcáyotl Puebla, Pue. C.P. 72810. Teléfono fijo: (222)3038434, celular: 2222 602120.

Correo electrónico: octavio_gomezmd@yahoo.com.mx (O. Gómez-Escudero)

$$\text{Probable esofagitis} = 1 = \frac{1}{1 + \exp(-X\beta)}$$

$X\beta = -4.623 + 0.07313$ (tiempo total pH < 4) + 0.0146 (número de eventos de reflujo) + 0.3305 (tamaño hernia hiatal en cm) + 0.03129 (índice de masa corporal)

Figura 1 Modelo matemático para calcular el riesgo de EE.

de mayor exposición ácida durante las primeras 24 h de la pH-metría inalámbtrica Bravo® (p < 0.01), en particular cuando el dispositivo es colocado por la tarde, aparentemente por efectos anestésicos sobre el EEI y la motilidad esofágica, y mayor tiempo en posición supina (Tabla 1).⁷ Este mismo grupo reportó que la presencia de síntomas durante el periodo de 7 días de suspensión de IBP antes de la colocación de la cápsula Bravo® se correlacionaba con la presencia de reflujo patológico (r = 0.95).⁸ La combinación de parámetros de exposición esofágica al ácido (EEA), número de eventos de reflujo y asociación sintomática con eventos de reflujo detectados por IEI-PH permite dividir a los pacientes con ERNE en diferentes grupos con respuestas distintas al

tratamiento. Un estudio comparó estos desenlaces en una cohorte por 5 años de 187 pacientes manejados a discreción de su médico con tratamiento médico o quirúrgico, y estratificados en cuatro grupos: 1) evidencia fuerte de reflujo (EEA anl, PAS +), 2) evidencia buena de reflujo (EEA anl, PAS -), 3) hipersensibilidad funcional (EEA nl, PAS +) y 4) evidencia equivocada (EEA nl, PAS -). La probabilidad de síntomas típicos fue mayor en el grupo 1 y la probabilidad de mejoría sintomática fue disminuyendo de acuerdo con cada grupo: fue mayor en los grupos 1 y 2 (72 y 69%), y menor en el grupo 4 (47%, p = 0.015), por lo que los autores sugieren usar esta evidencia para identificar la probabilidad de mejoría a largo plazo.⁹ Un subanálisis de este trabajo concluyó que el grupo con esófago hipersensible puede beneficiarse del tratamiento quirúrgico cuando se asocia con hernia hiatal e incompetencia del EEI.¹⁰ La IEI-PH permite medir todos los reflujos de acuerdo con características químicas y físicas, lo que ha abierto las puertas a diferentes tratamientos, incluyendo funduplicatura, a pacientes con enfermedad por reflujo no ácido (ERNA). Un estudio multicéntrico comparó la efectividad de funduplicatura en pacientes con EE, ERNE y ERNA, observando efecto similar en todos los grupos a 12 meses de seguimiento (Tabla 2).¹¹ Otro parámetro es el tiempo de contacto del bolo (TCB) durante la IEI-PH. Un

Tabla 1 Diferencias en puntajes de reflujo ácido de acuerdo con día y horario de colocación de cápsula Bravo®.

	%pH < 4 total promedio	%pH < 4 promedio de pie	%pH < 4 promedio supino	Núm. de episodios de reflujo promedio	Puntaje de DeMeester medio total
Día 1	8.138	10.141	5.759	53.37	28.383
Día 2	6.666	7.745	4.885	48.04	23.24
p	< 0.01	< 0.01	< 0.001	< 0.01	< 0.01

Tabla 2 Hallazgos pre y posoperatorios en EE, ERNE y ERNA.

	EE Basal	EE Posop	ERNE Basal	ERNE Posop	ERNA Basal	ERNA Posop
Hallazgos reflujo y manométricos						
Pacientes con EAA	13 (93%)	1 (7%)	17 (71%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
% pH < 4.0	12.9	1.8	6.1	0.3	0.7	0.4
Pacientes con número anormal de reflujo n (%)	13 (93%)	0 (0%)	19 (86%)	0 (0%)	10 (83%)	0 (0%)
Mediana núm. total reflujo n (25°-75°)	100 (74-105)	6 (3-16)	73 (56-85)	9 (3-17)	72 (60-75)	10 (2-12)
Mediana número reflujo ácidos n (25°-75°)	69 (37-83)	2 (0-6)	44 (33-58)	1 (0-6)	28 (26-37)	1 (0-3)
Mediana número total reflujo no ácidos n (25°-75°)	32 (23-56)	5 (2-10)	28 (22-45)	6 (2-13)	34 (34-41)	6 (2-8)
IS/PAS positivo para reflujo ácido n (%)	8 (57%)	0 (0%)	16 (72%)	2 (9%)	0 (0%)	0 (0%)
IS/PAS positivo para reflujo no ácido n (%)	1 (7%)	2 (14%)	0 (0%)	1 (4%)	7 (58%)	2 (16%)
IS/PAS positivo para reflujo ácido y no ácido n (%)	3 (21%)	0 (0%)	3 (14%)	2 (9%)	5 (42%)	0 (0%)
Presión promedio EEI	14 (2-33)	19 (11-32)	18 (7-36)	19 (9-55)	16 (11.5-28)	17 (11-28)

Tabla 3 Diferencias en parámetros de IEI-PH, alginato vs. placebo.

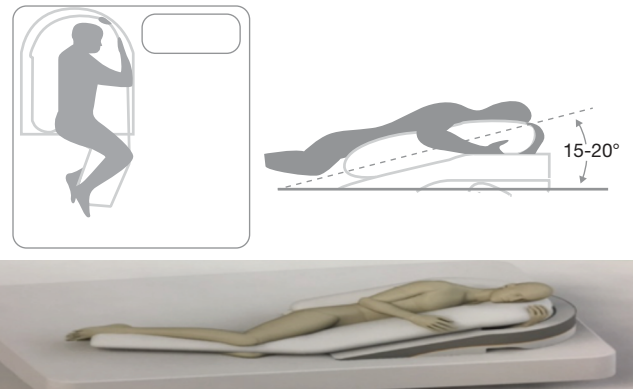
Parámetro	Alginato (n = 44) Promedio	Placebo (n = 44) Promedio	Diferencia alginato-placebo Promedio (IC 95%)	p
Desenlaces de eficacia primarios				
% pH < 4.0	5.14	14.94	-9.79 (-14.85, -4.74)	0.0003
Desenlaces de eficacia secundarios				
% pH < 5.0	10.40	26.16	-15.76 (-22.82, -8.71)	< 0.0001
Ocasiones con pH < 4.0	11.50	30.90	-19.40 (-29.60, -9.20)	0.0004
Ocasiones con pH < 5.0	17.30	33.60	-16.30 (-26.20, -6.40)	0.0019
Reflujo ácido prolongado (> 5 min)	0.60	1.40	-0.80 (-1.60, -0.10)	0.0290
Reflujo más prolongado	3.30	9.60	-6.30 (-10.90, -1.80)	0.0075
Puntaje DeMeester	14.84	38.99	-24.15 (-37.43, -10.86)	0.0007



Folleto cortesía de UES Assist Device, patente en trámite por Shaker R.

Figura 2 Dispositivo para tratamiento de reflujo extraesofágico mediante aumento de presión en cricofaríngeo.

trabajo comparó el TCB en ERNE y observó que la EEA se correlacionó directamente con el TCB.¹² Otro parámetro de vaciamiento es la amplitud medida por integral de contracción distal (DCI) durante degluciones rápidas múltiples (DRM) en MEAR. Un trabajo observó que la DCI-DRM es mayor en PF que en ERNE ($p < 0.05$) y que su incremento se correlaciona inversamente con la EEA ($r = -0.59$, $p < 0.05$).¹³ Se ha descrito que la impedancia basal (IB) durante IEI-PH se correlaciona con integridad de la mucosa esofágica y puede predecir EAA. Un estudio comparó la manometría e impedancia con IEI-PH, y evaluó la IB durante intervalos de 10 seg a 3 y 5 cm proximales al EEI. Los valores de IB fueron menores en ERGE (2,290; IC 95%: 1,518-3,476) que en PF (3,677; IC 95%: 2,648-5,074; $p < 0.05$), particularmente en EE.¹⁴ Otros dos estudios reportaron hallazgos similares: en uno, los primeros 30 min de IB se correlacionaron con el resto del estudio y fueron inversamente proporcionales a la EEA;¹⁵ otro encontró IB disminuida en pacientes con esclerodermia, lo que sugiere que IB baja no sólo está relacionada



Folleto cortesía de Medcline, Amenity Health Inc, San Diego, Ca.

Figura 3 Sleep positioning device®.

con EEA, sino con daño a la mucosa por otros factores¹⁶ y puede aumentar después de los alimentos y disminuir durante los periodos de sueño.¹⁷ El “índice de ondas peristálticas inducidas post-reflujo” (PSPW-I en inglés) se refiere a las ondas peristálticas que ocurren en un periodo menor de 30 seg después de un episodio de reflujo, como medida de vaciamiento esofágico. Aunque estudios previos reportaron PSPW-I disminuido en ERGE, un trabajo en pacientes con ERNE, PF y disfagia no obstructiva (DNO) encontró un PSPW-I menor en DNO, sin diferencias entre ERNE y PF.¹⁸ Otro estudio observó que los pacientes con dolor torácico no cardíaco (DTNC) tienen síntomas mayormente asociados con reflujo mixto (OR 1.72), mientras que los de aquellos con ERNE se asocian con pirosis con reflujo proximal (OR 1.76).¹⁹ Una prueba que ha levantado expectativa es la impedancia de la mucosa esofágica (IME) obtenida mediante un dispositivo que mide conductividad esofágica durante endoscopia. El grupo del Dr. Vaezi comparó la variabilidad en la medición de impedancia por IEI y por IME, midiendo

de forma continua por 5 seg a 2, 5 y 10 cm arriba de la unión escamocolumnar y en sitios de EE por periodos estables de 1 min en Z3 y Z6. La IME mostró menor grado de variabilidad y fue más baja tanto en sitios de erosión como en esfago inferior, por lo que parece ser útil y más efectiva que la IEI en la medición del estatus mucoso ante la sospecha de ERGE.²⁰

Tratamiento

Se presentaron trabajos preliminares con un bloqueador ácido competitivo de potasio llamado vonoprazan, con potencial de curación de EE.²¹ Otro grupo reportó diferencias de género en respuesta a IBP, con hipergastrinemia mayor en mujeres, que sugiere que pueden requerir dosis menores con el mismo efecto.²² Cuatro trabajos evaluaron diferentes formulaciones de alginato: uno demostró protección *in vitro* tras la exposición a ácido,²³ en otro 7 días de alginato concentrado + IBP una vez al día fueron más efectivos que IBP + placebo para reducir la frecuencia y severidad de síntomas nocturnos²⁴ y dos trabajos chinos mostraron normalización del pH esofágico por 4 h posadministración (Tabla 3)²⁵ y mejoría sintomática superior a placebo.²⁶ Varios estudios evaluaron la utilidad de un dispositivo que aumenta la presión del cricofaríngeo de forma extrínseca para tratar ERGE extraesofágica (Figura 2).^{27,28} Se presentó un artículo que analizó de manera prospectiva la eficacia y seguridad de un dispositivo magnético posicionado en el EEI llamado LYNX, con disminución de tasa de EE y uso de IBP a 5 años.²⁹ Otro dispositivo que mejora la posición durante el sueño redujo los síntomas nocturnos de ERGE (Figura 3)³⁰ y se presentó evidencia positiva a favor de la hipnoterapia en PF.³¹

Financiamiento

Patrocinado a la DDW por Asopharma-Technopharma.

Conflicto de intereses

El autor es *speaker* para Takeda, Astra-Zéneca, Almirall, Mayoli-Spindler y Alfa-Wassermann.

Bibliografía

- Spechler SJ, Dunbar KB, Agoston T, et al. The induction of pathological acid reflux with acute reflux esophagitis in humans is associated with T lymphocyte-predominant inflammation of the esophageal mucosa: a new paradigm for the pathogenesis of reflux esophagitis. Accepted Abstracts DDW 2015 (CD-ROM). Washington, DC: DDW; 2015.
- Rinsma NF, Farré R, Troost F, et al. Esophageal epithelial barrier function in non-erosive reflux disease (NERD) patients: a barrier defect? Accepted Abstracts DDW 2015 (CD-ROM). Washington, DC: DDW; 2015.
- Agreus L, Talley NJ, Vieth M, et al. Impact of Helicobacter pylori on gastroesophageal reflux disease depends on its effects on the gastric corpus mucosa. Accepted Abstracts DDW 2015 (CD-ROM). Washington, DC: DDW; 2015.
- Chen JW, Baker J, McDermott ME, Rubenstein JH. Accuracy of the air flow sphincter locator system in identifying the lower esophageal sphincter (LES) for placement of pH catheters. Accepted Abstracts DDW 2015 (CD-ROM). Washington, DC: DDW; 2015.
- Lu Q, Yadid-Pecht O, Sadowski DC, Mintchev MP. Distributed acoustic catheter for real-time ambulatory monitoring of the opening and closing of the lower esophageal sphincter. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2015 mayo 15-20; Washington, DC. Mo1129.
- Patel D, Slaughter JC, Patel A, et al. Gastroesophageal Reflux Disease: Can we predict who will develop esophagitis? Sesión de carteles presentada en: DDW; 2015 mayo 15-20; Washington, DC. Mo1124.
- Patel R, Hong-Chae S, Kumar A, Richter J. The 48-hour Wireless pH capsule: Discrepancies in data obtained from morning versus afternoon capsule placement and day one versus day two acid reflux readings. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2015 mayo 15-20; Washington, DC. Mo1131.
- Alla S, Schey R, Parkman HP. GERD-related symptom recurrence in patients stopping PPIs for 48-hour bravo esophageal wireless pH monitoring study. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2015 mayo 15-20; Washington, DC. Mo1126.
- Patel A, Sayuk GS, Gyawali P. Strength of reflux evidence on pH-impedance testing stratifies symptomatic reflux outcome on prospective evaluation. Accepted Abstracts DDW 2015 (CD-ROM). Washington, DC: DDW; 2015.
- Patel A, Sayuk GS, Gyawali P. Prevalence, characteristics, and treatment outcomes of functional reflux hypersensitivity. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2015 mayo 15-20; Washington, DC. Mo1122.
- Savarino E, Marabotto E, Salvador R, et al. Patients with non-acid reflux disease and those with erosive and non-erosive reflux disease have similar response to anti-reflux surgical therapy. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2015 mayo 15-20; Washington, DC. Mo1117.
- De Bortoli N, Tutuian R, Savarino EV, et al. Bolus contact time differences in patients with non-erosive reflux disease: an impedance-pH study. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2015 mayo 15-20; Washington, DC. Mo1121.
- De Bortoli N, Martinucci I, Savarino EV, et al. The distal contractile integral during multiple rapid swallows is inversely correlated with acid exposure time. Accepted Abstracts DDW 2015 (CD-ROM). Washington, DC: DDW; 2015.
- Furnari M, Moscatelli A, Marabotto E, et al. Are baseline impedance levels assessed during esophageal impedance manometry helpful in discriminating patients with gastroesophageal reflux disease from those without? A pilot study. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2015 mayo 15-20; Washington, DC. Mo1128.
- De Bortoli N, Martinucci I, Savarino EV, et al. The first 30-min basal impedance levels highly correlate with the 24-hour values and lower values are associated with a positive 24-h impedance pH monitoring. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2015 mayo 15-20; Washington, DC. Mo1120.
- Zentilin P, Marabotto E, Mordaca G, et al. Esophageal intraluminal baseline impedance levels in patients with non-erosive reflux disease and in patients with systemic sclerosis. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2015 mayo 15-20; Washington, DC. Mo1123.
- Malikhao S, Patcharatrakul T, Gonlachanvit S. The effect of swallowing on esophageal basal impedance measurement using 24 hr esophageal pH impedance monitoring in patients with typical reflux symptoms and no esophagitis. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2015 mayo 15-20; Washington, DC. Mo1136.
- Chin MA, Stanford SB, Massaquel CL, et al. Impaired post-reflux swallow-induced peristaltic wave index (PSPW-I) on pH-multi-channel intraluminal impedance testing: a bitter pillow to swallow for patients with non-obstructive dysphagia and GERD symptoms. Accepted Abstracts DDW 2015 (CD-ROM). Washington, DC: DDW; 2015.
- Ribolsi M, Balestrieri P, Cicala M. Relevance of mixed reflux and weak peristalsis with delayed reflux clearance in chest pain

- perception in NERD patients. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2015 mayo 15-20; Washington, DC. Mo1113.
20. Kim HP, Heller LT, Ates F, et al. Intraluminal impedance versus mucosal impedance testing for the diagnosis of GERD: do they measure the same thing? Sesión de carteles presentada en: DDW; 2015 mayo 15-20; Washington, DC. Mo1132.
 21. Helgadottir H, Metz DC, Bjornsson ES. Gender differences in proton pump inhibitors (PPI) dose requirements for GERD: a double-blind randomized trial. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2015 mayo 15-20; Washington, DC. Mo1153.
 22. Sakurai Y, Mori Y, Okamoto H, et al. A crossover study to evaluate the acid-inhibitory effect of a newly developed potassium-competitive acid blocker, Vonoprazan, compared with esomeprazole or rabeprazole. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2015 mayo 15-20; Washington, DC. Mo1147.
 23. Woodland P, Batista-Lima F, Lee CY, Sifrim D. Topical alginate protection of human esophageal epithelium for gastro-esophageal reflux disease. A study using human cell culture and biopsy models. Accepted Abstracts DDW 2015 (CD-ROM). Washington, DC: DDW; 2015.
 24. Reimer C, Ng B, Smith G, et al. Concentrated alginate as add-on therapy in gastro-esophageal reflux disease (GERD) patients with inadequate response to once daily proton pump inhibitor (PPI): a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. Accepted Abstracts DDW 2015 (CD-ROM). Washington, DC: DDW; 2015.
 25. Yuan Y, Levinson N, Ng B, et al. Alginate-antacid chewable tablets reduce esophageal acid exposure in Chinese patients with moderate gastro-esophageal reflux symptoms: a randomized, placebo-controlled, crossover study. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2015 mayo 15-20; Washington, DC. Mo1151.
 26. Yuan Y, Sun J, Yang C, et al. Double action alginate-antacid tablets provide effective and safe relief of acid reflux and dyspepsia symptoms in Chinese patients with gastroesophageal reflux disease (GERD). Sesión de carteles presentada en: DDW; 2015 mayo 15-20; Washington, DC. Mo1150.
 27. Vaezi MF, Silvers SL, Vakil N, et al. Comparison of two studies of the upper esophageal sphincter (UES) assist device for the treatment of extraesophageal reflux. Accepted Abstracts DDW 2015 (CD-ROM). Washington, DC: DDW; 2015.
 28. Vaezi MF, Gogan RJ, Welka SJ, et al. Safety of an intentionally displaced upper esophageal sphincter (UES) assist device. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2015 mayo 15-20; Washington, DC. Mo1104.
 29. Allampati S, Lopez R, Thota PN, et al. Use of a sleep positioning device significantly improves nocturnal gastroesophageal reflux symptoms. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2015 mayo 15-20; Washington, DC. Mo1137.
 30. Ganz RA, Horgan S, Jacobsen gr, et al. Long-term results confirm safety and efficacy of a magnetic esophageal device for GERD. Accepted Abstracts DDW 2015 (CD-ROM). Washington, DC: DDW; 2015.
 31. Riehl ME, Pandolfino JE, Palsson OS, Keefer L. The feasibility and acceptability of esophageal-directed hypnotherapy for functional heartburn. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2015 mayo 15-20; Washington, DC. Mo1141.