

UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS
VICERRECTORÍA ACADÉMICA

CARRERA DE MEDICINA Y CIRUGÍA

**ANÁLISIS DEL ADECUADO MANEJO TERAPÉUTICO DEL
REFLUJO GASTROESOFÁGICO EN PACIENTES ADULTOS**

**MODALIDAD DE TESIS PARA OPTAR POR EL GRADO DE LICENCIATURA EN MEDICINA Y
CIRUGÍA**

JUAN CARLOS ZÚÑIGA HERNÁNDEZ

TUTOR: DR. HONORIO PÉREZ MARTÍNEZ

SEDE ARANJUEZ
MARZO, 2019

Contenido

RESUMEN	8
ABSTRACT	10
CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN	12
Planteamiento del Problema	12
Objetivo general.....	15
Objetivos específicos.....	15
Justificación	15
Antecedentes	17
CAPÍTULO II: MARCO REFERENCIAL	23
Estómago	23
Reflujo Gastroesofágico	24
Epidemiología.....	25
Patogénesis de la Enfermedad de reflujo Gastroesofágico	27
Barreras Antirreflujo	28
Relajación transitoria del esfínter esofágico inferior	29
Tabla de alimentos y medicamentos que relajan el EEI	30
Relajaciones del esfínter esofágico inferior inducidas por la ingestión.....	30
Presión hipotensiva del EEI	31
Hernia hiatal	31
Bolsillo ácido.....	33
Aclaramiento del contenido esofágico	33
Aclaramiento del volumen del contenido esofágico	34
Secreciones de las glándulas esofágicas y salivales	35
Resistencia del tejido	36
Factores gástricos.....	39
Secreción de ácido gástrico	39
Reflujo duodenal.....	41
Vaciado gástrico tardío	41
Síntomas	41
Manifestaciones extraesofágicas	44
□ Dolor torácico	44

□ Asma y otros desordenes pulmonares	45
Enfermedades del oído, nariz y garganta.....	46
Trastornos del sueño.....	46
Diagnósticos diferenciales.....	47
Condiciones asociadas	47
Diagnóstico.....	48
Imagen de los diferentes test para diagnosticar ERGE	49
Prueba empírica de supresión ácida	49
Endoscopía	49
Biopsia esofágica	51
Monitoreo de reflujo ácido	52
Esofagograma de bario.....	55
Manometría esofágica	56
Curso Clínico.....	57
Enfermedad de reflujo no erosiva.....	57
Enfermedad de reflujo gastroesofágico erosiva.....	58
Complicaciones.....	59
□ Hemorragias, úlceras y perforaciones:	59
□ Estenosis péptica-esofágica:	59
Esófago de Barrett	60
Diagnóstico.....	61
Epidemiología.....	62
Patogenia	64
Biología molecular de la neoplasia	65
Displasia	67
Manejo del esófago de Barrett.....	69
Aspirina y otros AINES	69
Vigilancia endoscópica	70
Recomendaciones del manejo del esófago de Barrett.....	71
CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO	74
□ Manejo farmacológico del reflujo gastroesofágico	82
□ Manejo no farmacológico del reflujo gastroesofágico.....	83

□ Efecto farmacológico de los inhibidores de bomba de protones	83
□ Efecto farmacológico de los antagonistas de los liberadores de histamina	84
CAPÍTULO IV: ANÁLISIS Y RESULTADOS.....	85
Manejo inicial de la ERGE.....	85
Generalidades del tratamiento de la ERGE	85
Tratamiento farmacológico de la enfermedad de reflujo gastroesofágico	85
Terapias sin prescripción médica.	86
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	105
APÉNDICES.....	108
Imágenes.....	108
Imagen 1. Imagen de Hernia Hiatal y su relación con ERGE	108
Figura 2.	109
Figura 3. Laringitis por reflujo gastroesofágico	110
Figura 4. Fotografías endoscópicas de los 4 grados de esofagitis según la clasificación de Los Ángeles.....	111
Figura.5 Histopatología de la ERGE.	112
Figura 6. Clásica estenosis esofágica demostrada por un esofagograma de bario y por una endoscopía.	113
Figura 7. Imagen de una metaplasia de Barrett	114
Figura 8. Esquema que ejemplifica la biología molecular de la neoplasia en el esófago de Barrett.....	115
Figura 9. Histopatología de la displasia en el esófago de Barrett.....	116
Figura 10.Mecanismo fisiopatológico del asma inducida por el reflujo gastroesofágico.....	117
Figura.11 Diferentes sitios en donde se afecta por la H.pilory	118
Figura 12.Alteración histologica de un esófago de Barrett.En donde se aprecia una enlogación de la capa papilar.	119
Tabla 2. Moduladores de presión del EEI.	120
Tabla3. Exámenes de diagnóstico para ERGE.	121
Tabla 4.Grados de clasificación en el daño por una esofagitis, por el sistema de Los Ángeles.	121
Tabla 5.....	122
Tabla 6. Fármacos usados el ERGE.....	123
Gráfico 1.....	124
Gráfico 2.....	125

Referencias..... 124

AGRADECIMIENTO

A Dios por darme el don de la vida y el don de la salud.

A mi familia, mis padres, mi tío Gilberto y mi cuñado Adrián por haberme forjado como la persona que soy, muchos de mis logros se los debo a ustedes entre los que se incluye este. Ustedes son mi mano derecha, han estado ahí presentes siempre, y mucho más cuando los he necesitado. Quiero agradecer en esta ocasión tan especial sus ayudas, sus confianzas en mí, sus compromisos, y sus apoyos les agradezco de corazón. Que Dios los bendiga siempre por ser como son conmigo.

A mis mejores amigos José Baltodano, Carlos Corea, Carlos Umaña y José Meléndez por siempre instarme a seguir adelante con mi carrera de medicina, les agradezco por siempre escucharme y darme su apoyo cuando más lo he necesitado.

A mi novia Ariana, por darme su apoyo, comprensión y amor incondicional, por ser un ejemplo de vida entre muchas personas, gracias por estar conmigo todo este camino, te amo mucho mi amor.

Debo agradecer de manera calurosa y especial, al Doctor Honorio Pérez por aceptarme para realizar esta tesis bajo su dirección. Su apoyo desde que llegué a la UIA, confianza, aprecio y especialmente, paciencia en mi trabajo y su capacidad para guiar mis ideas a la culminación de mi trabajo de investigación. Le agradezco también el haberme facilitado siempre los medios suficientes para llevarme a cabo todas las actividades propuestas durante el desarrollo de esta tesis. Muchas gracias Doctor.

DEDICATORIA

La presente tesis está dedicada a Dios, por darme el don de la vida y el don de la salud, sin él no somos nada y gracias a él he logrado concluir mi carrera.

A mi familia, mis padres, mi Tío Gilberto y mi cuñado Adrián porque ellos siempre estuvieron a mi lado brindándome su confianza, sus consejos para hacer de mí una mejor persona y especialmente, su apoyo incondicional.

A mi novia Ariana por darme ese amor incondicional, a enseñarme a seguir adelante y levantarme ante cualquier adversidad.

A Mami Nena, por ser mi madre de crianza y brindarme todo ese amor que solo una abuela podría darme.

RESUMEN

El presente trabajo de investigación tiene como objetivo fundamental el desarrollar de forma apropiada el manejo de la enfermedad de reflujo gastroesofágico abarcando desde su tratamiento no farmacológico como lo es el cambio de los estilos de vida como el tratamiento farmacológico. El trabajo está conformado por un conjunto de artículos con la temática anteriormente mencionada del manejo correcto de la enfermedad de reflujo gastroesofágico.

Para esta investigación se incluyeron artículos que hablan sobre las diversos tratamientos que corresponden a la enfermedad de reflujo gastroesofágico como lo son las formas no farmacológicas entre ellos la disminución del peso, una correcta postura al dormir y evitar alimentos irritantes, por otro lado se logra abordar la terapia farmacológica tanto la de alivio sintomático inmediato como lo son los antiácidos y los de tratamiento más prolongado como lo son los inhibidores de bomba de protones.

Los principales datos que se lograron obtener de la revisión bibliográfica demuestran que para una enfermedad de reflujo leve el mejor tratamiento de inicio son los cambios en el estilo de vida como lo son: la disminución de peso y un mayor nivel del cuello al dormir para evitar el reflujo que han sido los únicos cambios de vida que parecen resolver totalmente la enfermedad de reflujo gastroesofágico.

Por otro lado, en cuanto la revisión del tratamiento farmacológico se indica que para un alivio sintomático de la enfermedad se pueden utilizar antiácidos y que tiene el mismo efecto inmediato que los IBP. En cuanto al tratamiento a largo plazo un tratamiento con inhibidores de la bomba de protones es el tratamiento de elección sobre otros tratamientos antiseoretos como lo son los inhibidores de los receptores de histamina del tipo 2.

También se encontró que de forma general no se recomienda el uso de fármacos que actúan sobre la motilidad del músculo liso del esófago como lo procinéticos entre ellos la metoclopramida y cisaprida debido a la gran cantidad de efectos secundarios y la inferioridad de los mismos sobre los tratamientos antiseoretos como los inhibidores de bomba de protones.

Finalmente, como objetivo principal se estableció que los inhibidores de la bomba de protones son los principales fármacos para el tratamiento de la enfermedad de reflujo gastroesofágico, ya que son los que presentan una mayor curación de los efectos de la esofagitis por erosión y disminución de la secreción de HCL. Siempre cabe destacar que se debe acompañar de cambios en el estilo de vida como lo es la disminución de peso ya que al aumentar la presión intraabdominal hay una falla en el EEI.

ABSTRACT

The main objective of this research work is to appropriately develop the management of gastroesophageal reflux disease from its non-pharmacological treatment, as is the change in lifestyles such as pharmacological treatment. The work consists of a set of articles with the aforementioned theme of the correct management of gastroesophageal reflux disease.

For this investigation, articles were included that talk about the different treatments that correspond to the gastroesophageal reflux disease, such as the non-pharmacological forms, among them the weight reduction, a correct posture when sleeping and avoiding irritant foods, on the other hand it is possible to address pharmacological therapy, both for immediate symptomatic relief, as are antacids and those with longer treatment, such as proton pump inhibitors.

The main data obtained from the literature review show that for a mild reflux disease the best treatment at the beginning are changes in lifestyle such as: weight reduction and a higher level of the neck when sleeping to avoid the reflux that have been the only life changes that seem to totally resolve the gastroesophageal reflux disease.

On the other hand, as soon as the review of the pharmacological treatment indicates that antacids can be used for a symptomatic relief of the disease and that it has the same immediate effect as the PPIs. Regarding long-term treatment, a treatment with proton pump inhibitors is the less treatment on other antisecretory treatments such as histamine type 2 receptor inhibitors.

It was also found that, in general, the use of drugs that act on the motility of the smooth muscle of the esophagus is not recommended, as the prokinetics, among them metoclopramide and cisapride, due to the large number of side effects and the inferiority thereof on the treatments. anti-creators such as proton pump inhibitors.

Finally, the main objective was to establish that proton pump inhibitors are the main drugs for the treatment of gastroesophageal reflux disease, since they are those that have a greater healing of the effects of erosion esophagitis and decreased secretion. of HCL. It should always be noted that changes in lifestyle should be accompanied by changes in weight, as the increase in intra-abdominal pressure is a failure in the LES.

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

Planteamiento del Problema

Actualmente a nivel internacional, el reflujo gastroesofágico constituye, un problema frecuente en la atención primaria de salud. Según Albis (2016) expresa que: “es una condición que se desarrolla cuando la regurgitación del contenido gástrico genera síntomas o complicaciones asociadas; esta es responsable de una de las causas más comunes de consulta médica en atención primaria” (p.2). Ante esta situación, al plantear que el reflujo gastroesofágico es una de las causas más comunes de motivo de consulta en atención primaria de salud, se busca determinar el adecuado manejo del reflujo gastroesofágico en pacientes adultos

Por otra parte, para combatir esta enfermedad, se ha tratado de individualizar el manejo del reflujo gastroesofágico para cada paciente según su sintomatología, a esto se refiere Huerta-Iga (2015) que: “el tratamiento del reflujo gastroesofágico debe individualizarse y debe orientarse a la presentación clínica de la enfermedad y a la intensidad de los síntomas” (p.5). Ante esto, se expone que para que el manejo terapéutico del reflujo gastroesofágico, existe un manejo farmacológico y un manejo no farmacológico, según indica Huerta-Iga (2015) para el manejo no farmacológico en las modificaciones del estilo de vida, expresa que: “las modificaciones en el estilo de vida y las recomendaciones dietéticas deben de individualizarse para cada paciente” (p.5), ante este evento, también la investigación considera evidenciar si el manejo no farmacológico interviene en la terapéutica del reflujo gastroesofágico. Esto con el propósito de complementar el fenómeno de estudio.

Lo anterior se debe a que los pacientes que presentan reflujo gastroesofágico, suelen mostrar algunos síntomas y que se manifiestan en el tiempo, según Porth (2006) expresa que estos síntomas se presentan después de la ingesta de alimentos, son de corta duración y rara vez causan un problema importante, sin embargo, en algunas personas con pirosis persistente puede representar una enfermedad de reflujo con esofagitis (p.888). Por este motivo es que también es necesario considerar en la investigación un manejo integral de la enfermedad.

Dado lo anterior, al mencionar que el reflujo gastroesofágico rara vez causa un problema importante, no significa que no las pueda haber. Según Porth (2006), una de las consecuencias que puede presentar el reflujo gastroesofágico si no logra su atención oportuna y adecuado manejo terapéutico, puede producir complicaciones como estrecheces y un trastorno denominado esófago de Barrett, el cual, se origina producto del reflujo persistente que produce un ciclo de daño a la mucosa que causa hiperemia, edema y erosión de la superficie de la luz esofágica (p.888).

Siempre se ha tratado de buscar el mejor método diagnóstico para el reflujo gastroesofágico. Para Porth (2006), el diagnóstico del reflujo gastroesofágico se basa en la anamnesis de síntomas de reflujo y el uso selectivo de métodos de diagnóstico, entre ellos radiografías de contraste de bario, esofagoscopias y control ambulatorio del pH esofágico (p.888). En relación con esto, para tratar la sintomatología del reflujo gastroesofágico, se ha brindado el uso del manejo farmacológico, con varios grupos de fármacos, que según expresa Huerta-Iga (2015) son los antiácidos, alginatos, sucralfato, procinéticos, antagonistas de los receptores de histamina (Anti-H₂) y los inhibidores de la bomba de protones (p.6).

Asimismo, dentro del manejo farmacológico, anteriormente descrito, para el tratamiento del reflujo gastroesofágico, se han utilizado, una serie de medicamentos para su curación, donde Olmos (2016) expresa que la estrategia de manejo adecuada para el reflujo gastroesofágico es la reducción de la secreción ácida gástrica, mediante las opciones de tratamiento médico que antiácidos, antagonistas de los receptores de histamina (Anti-H2) o inhibidores de la bomba de protones (IBP) (p.6). Con referencia a lo anterior, se tratará de comparar el efecto farmacológico de los inhibidores de la bomba de protones (IBP) y los antagonistas de los receptores de histamina (Anti-H2) en el manejo del reflujo gastroesofágico.

Considerando el problema descrito la investigación brinda respuesta a la pregunta: ***¿Cuál es el adecuado manejo terapéutico del reflujo gastroesofágico en pacientes adultos?***

Objetivos

Los objetivos que guían el trabajo investigativo en esta revisión bibliográfica son los siguientes:

Objetivo general

- Analizar el adecuado manejo terapéutico del reflujo gastroesofágico en pacientes adultos.

Objetivos específicos.

- Determinar el manejo farmacológico de reflujo gastroesofágico más utilizado.
- Evidenciar si el manejo no farmacológico interviene en la terapéutica del reflujo gastroesofágico.
- Comparar el efecto farmacológico de los inhibidores de bomba de protones (IBP) y los antagonistas de los liberadores de histamina (Anti-H2) en el manejo del reflujo gastroesofágico.

Justificación

La presente revisión bibliográfica se basa en el adecuado manejo terapéutico del reflujo gastroesofágico en el paciente adulto, ya que es conveniente conocer el adecuado manejo de dicha patología, porque es un motivo de consulta frecuente en el nivel primario de salud que, algunas veces, no es tratado de la mejor manera y que al tiempo, puede presentar algunas complicaciones en la calidad de vida del paciente, según Albis (2016) indica que es una condición que se desarrolla cuando la regurgitación del contenido gástrico genera síntomas o

complicaciones asociadas; esta es responsable de una de las causas más comunes de consulta médica en atención primaria (p.2). Este estudio servirá para valorar esta enfermedad desde el punto de vista epidemiológico, conocer su definición, causas, factores de riesgo así, como el oportuno diagnóstico médico y su adecuado tratamiento.

A nivel social, al realizar este estudio bibliográfico, se podrá conocer más a fondo del manejo terapéutico del reflujo gastroesofágico en paciente adulto y los que se beneficiarán son los pacientes con esta patología para controlar y mejorar su estado de salud física, ya que Olmos (2016) expresa que el reflujo gastroesofágico es una alteración significativa en la calidad de vida de los pacientes con los consecuentes altos costos en salud y que la comprensión de su fisiopatología es de fundamental importancia para el uso racional de los métodos diagnósticos y la implementación de la terapéutica apropiada en cada situación clínica (p.1).

Al realizar dicho estudio, se tratará de resolver dicha entidad brindando los conocimientos apropiados para un oportuno diagnóstico y que sea medicado con los medicamentos adecuados para así resolver el reflujo gastroesofágico, pues se conocerá una mejor manera para llegar al trasfondo del adecuado manejo de este ente patológico.

Esta investigación ayudará a crear una nueva forma de recolección de información para enfrentar este ente patológico desde la perspectiva de la semiología, ya que Surós (2001) define semiología como el capítulo de la patología general que se ocupa el estudio de los signos y síntomas de las enfermedades, y de sus consecuencias (p.1). Dado lo anterior, es importante que mediante el interrogatorio médico se logre diagnosticar esta enfermedad, Surós (2001) expresa

que el interrogatorio es el primer acto médico que conduce al diagnóstico, la cual se basa en el contacto interpersonal (p.2).

Antecedentes

El presente estudio se basa en el tratamiento médico del reflujo gastroesofágico, pero para hablar a nivel histórico de la enfermedad, es importante el tratamiento quirúrgico, ya que este tratamiento ha estado en aumento constante durante los últimos 70 años. En 1951 se creía que la hernia hiatal era la primera causante del reflujo, la cual era tratada con procedimientos quirúrgicos como la funduplicatura tipo Nissen o tipo Belsey y la gastropexia de Hill, que han sido estudiadas y modificadas con el paso del tiempo, por lo cual ha sido necesario realizar diferentes tipos de abordajes según González (2015).

En 1951, Allison publica su técnica para el tratamiento del reflujo gastroesofágico y que, a partir de esta hipótesis, en 1956, Rudolph Nissen publica su técnica en el *Swiss Journal Schweizerische Medizin Wochenschrift*, siendo esta técnica la más utilizada en la actualidad tras haber sufrido varias modificaciones, siendo la primera modificación en 1964 por Rosell y la segunda en 1985 por Donahue, introduciendo la funduplicatura flexible. En 1991 Dallemagne realiza la primera funduplicatura por vía laparoscópica.

A nivel internacional, se han realizado investigaciones con respecto al estudio de la patología del reflujo gastroesofágico, es por eso que, el autor Zamora, Z. en 2014 en el país de Cuba, con su estudio *“Reflujo gastroesofágico, características generales y modelos experimentales”* con el objetivo de abordar los principales aspectos de la enfermedad por reflujo gastroesofágico, llegó a la conclusión de que se demostró una elevada incidencia del reflujo

gastroesofágico en países americanos, donde casi 60 millones de habitantes en el continente americano sufren síntomas de la enfermedad al menos una vez al año, 25 millones de adultos presentan los síntomas diariamente.

En Cuba los datos de prevalencia de esta enfermedad son escasos, donde solamente se realizó en 2007 un estudio en La Habana donde se reportó una prevalencia de esofagitis en 25,2%. Además, concluyó las implicaciones de desarrollo de adenocarcinomas esofágicos, evidenciando la importancia, así como la diversidad de modelos experimentales, mediante los cuales se amplían los conocimientos sobre el proceso fisiopatológico de esta patología para explotar diferentes formas terapéuticas.

Otro estudio, realizado en Colombia por el autor Albis C. Hani en 2015 con el tema “*Guía de práctica clínica para la enfermedad por reflujo gastroesofágico*”, con el objetivo de brindar una guía de práctica clínica basada en la evidencia más reciente para el diagnóstico y tratamiento del reflujo gastroesofágico teniendo en cuenta la efectividad y seguridad de las intervenciones dirigidas al paciente.

Se llegó a la conclusión que estudios poblacionales han demostrado que en Colombia desde 1995, la prevalencia de síntomas semanales de reflujo gastroesofágico se ha incrementado hasta en un 50% y que esta cifra se ha mantenido constante en los últimos años, ya que destaca la complicación de presentar un adenocarcinoma esofágico si no se trata a tiempo, donde padecer esta enfermedad aumenta el riesgo hasta 5 veces de una enfermedad neoplásica.

Además, tomó en cuenta este riesgo junto con otras complicaciones y demostró que han mejorado con el advenimiento de terapias inhibitoras de secreción ácida gástrica, dentro de las que destacan los inhibidores de bomba de protones y los inhibidores de receptores H₂ de histamina. También añadió que el diagnóstico y manejo oportuno de los pacientes con reflujos gastroesofágicos, contribuirá a disminuir la carga de la enfermedad en Colombia, así como de las enfermedades asociadas.

En México, el autor Huerta-Iga, F., en 2016 en su estudio *“Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico: recomendaciones de la Asociación Mexicana de Gastroenterología”* con el objetivo de reunir a expertos en el tema para analizar la evidencia científica más reciente y construir una serie de recomendaciones prácticas para orientar y facilitar el proceso diagnóstico y el tratamiento eficaz de los pacientes afectados por esta enfermedad, se concluyó que los estudios que toman en cuenta la presencia de pirosis o regurgitación una vez por semana, se reporta una prevalencia que oscila entre el 18.1 y el 27.8% en Estados Unidos, del 8.8 al 25.9% en Europa, del 2.2 al 7.8% en el Lejano Oriente, el 11.6% en Australia, el 23% en Argentina y del 19.6 al 40% en México.

Además, que existen varios factores de riesgo para el desarrollo del reflujo gastroesofágico como la herencia, obesidad, sobrepeso, tabaquismo, alcohol y embarazo, entre los más importantes. Con respecto al tratamiento, refiere que se puede brindar un manejo médico con tratamiento no farmacológico, modificando el estilo de vida y recomendaciones dietéticas individualizadas para cada paciente, y un manejo médico con tratamiento farmacológico con fármacos como antiácidos, alginatos, sucralfato, antagonistas de los receptores de histamina, procinéticos y los inhibidores de la bomba de protones, siendo este último grupo, los

medicamentos de primera elección para el tratamiento del reflujo gastroesofágico en todas sus formas clínicas.

Por otro lado, en Chile, el autor Manterola, en el 2016, en su estudio *“Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico”*, con el objetivo de conocer las manifestaciones clínicas de un paciente con enfermedad por reflujo gastroesofágico y reconocer las diversas pruebas diagnósticas que se pueden utilizar en estos casos, se concluye que la enfermedad por reflujo gastroesofágico es una de las causas de consulta más frecuentes en la atención primaria y gastroenterología en Chile.

Además, muestra donde más del 40% de la población Chilena en general experimenta pirosis y regurgitación ocasional debido a la enfermedad por reflujo gastroesofágico, demostrando que alteraciones a nivel del esfínter esofágico inferior, motilidad esofágica o del vaciamiento gástrico pueden empeorar la enfermedad por reflujo gastroesofágico. Además, concluyó que existen diversos enfoques diagnósticos y terapéuticos; sin embargo, el uso de inhibidores de la bomba de protones a permanencia y la funduplicatura, son las opciones más efectivas.

En Argentina, el autor Olmos en 2016 en el estudio *“Revisión sobre la enfermedad por reflujo gastroesofágico”*, con el objetivo de comprender la fisiopatología del reflujo gastroesofágico, así como uso racional de los métodos diagnósticos y la implementación de la terapéutica apropiada en cada situación clínica, se concluyó que la prevalencia de la enfermedad por reflujo gastroesofágico ha alcanzado niveles de epidemia, siendo una de las entidades clínicas más frecuentes enfrentadas tanto por el gastroenterólogo como por el médico general y genera importantes costos en salud.

Al mismo tiempo, está generalmente recomendado realizar modificaciones en el estilo de vida, por lo tanto, es importante limitar las recomendaciones a una dieta saludable y evitar o utilizar con moderación alimentos o actividades específicas que desencadenen los síntomas. Igualmente, se concluye que la estrategia de manejo más aceptada para la enfermedad por reflujo gastroesofágico es la de reducir la secreción ácida gástrica, mediante el empleo de antiácidos, antagonistas de los receptores de histamina y los inhibidores de la bomba de protones.

A nivel nacional, el autor De Mezerville et al. en 2014, en el estudio “*Guía Práctica de la Asociación Centroamericana y del Caribe de Gastroenterología y Endoscopía Digestiva (ACCGED) para el manejo de la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (ERGE)*”, menciona como la Asociación Centroamericana y del Caribe de Gastroenterología y Endoscopía Digestiva (ACCGED) fue concebida en Costa Rica el 1ro de Diciembre de 1961 y fundada el día 6 de diciembre del año 1963 en la ciudad de San Salvador en El Salvador. En la actualidad tiene miembros provenientes de las asociaciones de Gastroenterología y Endoscopía de los siguientes países: Costa Rica, El Salvador, Guatemala, Honduras, Nicaragua, Panamá y República Dominicana.

Así mismo, explica que, como parte de sus objetivos y proyección a sus miembros, se propone mantener la profesión en el más alto nivel científico, por lo que se propuso generar y difundir guías de tratamiento que permitan el abordaje de enfermedades basadas en la mejor evidencia científica disponible. Se concluyó que, el tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico debe individualizarse y dependerá de la variante de la enfermedad y de la intensidad de los síntomas. En la enfermedad por reflujo gastroesofágico con síntomas típicos, sin lesiones erosivas demostradas endoscópicamente, el objetivo será el control de los síntomas.

En la enfermedad por reflujo gastroesofágico erosiva el objetivo será la cicatrización de las erosiones y evitar el desarrollo de complicaciones. En los pacientes con esófago de Barrett el objetivo será el evitar la progresión a displasia y adenocarcinoma y el control de los síntomas.

Por lo tanto, por los motivos descritos anteriormente, el tema de la presente investigación será **“Análisis adecuado del manejo terapéutico del reflujo gastroesofágico en pacientes adultos”**.

CAPÍTULO II: MARCO REFERENCIAL

Esta investigación se basa en el área de la medicina y como principal tema abarca el manejo adecuado terapéutico del reflujo gastroesofágico en pacientes adultos. La medicina es la ciencia que estudia las enfermedades que afectan al ser humano, así como sus modos para prevenirlas y sus formas de tratamiento para curarlas y conservar la salud.

Estómago

Previamente antes de desarrollar el concepto de reflujo gastroesofágico, es de suma importancia para la presente revisión bibliográfica, mencionar al estómago como órgano de origen de la génesis del reflujo gastroesofágico, abarcando su definición anatómo-fisiológica para lograr seguidamente ampliar la definición de reflujo gastroesofágico.

El estómago, anatómicamente, es definido según Pró (2012) como un reservorio muscular interpuesto entre el esófago y el duodeno, donde se acumulan los alimentos y cuya mucosa segrega un jugo digestivo potente, localizado en casi todo el hipocondrio izquierdo y una gran parte del epigastrio, situado en el receso subfrénico izquierdo, encima del mesocolon transversal, debajo del hígado y del diafragma (p.558).

Según expresa Pró (2012) sobre el estómago, su forma y su orientación cambian frecuentemente según los tiempos de la digestión y según la posición del cuerpo, puesto que el estómago es a la vez extensible y móvil (p.559). Anatómicamente, el estómago se le describen una posición vertical, una horizontal, dos bordes o curvaturas y dos orificios: cardias y pilórico; y

en la posición vertical, de arriba hacia abajo se distinguen: el fondo gástrico, el cuerpo gástrico y la extremidad inferior.

Fisiológicamente, según expresa Velásquez (2008) la secreción ácida gástrica es producida por las células parietales del estómago, donde es regulada a través de mecanismos neuroendocrinos, endocrinos y paraacrinós, la cual es regulada por principalmente por la acetilcolina, liberada por la estimulación vagal a partir de fibras posganglionares y con capacidad de activar receptores muscarínicos del subtipo M3, localizados en la membrana basolateral de la célula parietal (p.569).

Velásquez (2012) explica que la liberación de gastrina pasa al torrente sanguíneo a partir de células G del antro pilórico constituyendo el principal mecanismo endocrino involucrado en el control fisiológico de la secreción ácida gástrica (p.570).

Tal como se ha visto, es de gran importancia conocer la anatomía, así como la fisiología del estómago, para que, posteriormente, se logre comprender la enfermedad del reflujo gastroesofágico para el presente análisis del adecuado manejo terapéutico del reflujo gastroesofágico en pacientes adultos.

Reflujo Gastroesofágico

De acuerdo con Serag et al. (2007), el reflujo gastroesofágico (RGE) es un proceso fisiológico por el cual el contenido gástrico se desplaza de manera retrógrada, desde el estómago

hasta el esófago, no es una enfermedad y se presenta varias veces al día sin producir síntomas ni daño a la mucosa.(p.126)

La enfermedad de reflujo gastroesofágico es un espectro de enfermedades que generalmente produce síntomas de acidez estomacal y regurgitación ácida, es consecuencia de la falla de la barrera antirreflujo normal para protegerse contra cantidades frecuentes y anormales de material reflujo.(p.126). La mayoría de los pacientes no tienen daño visible en la mucosa en el momento de la endoscopia, mientras que otros tienen esofagitis, estenosis péptica o esófago de Barrett. (p.126)

Epidemiología

De acuerdo con Hajer et al. (2012), las tasas de prevalencia precisas de ERGE son difíciles de determinar con precisión, porque muchos pacientes afectados, no tienen síntomas, incluso las que tienen esófago de Barrett.(p.1857)

Sobre la base de los síntomas, la ERGE es común en los países occidentales. En un estudio de población a nivel nacional realizado por la Organización Gallup en los Estados Unidos, el 44% de los encuestados reportaron acidez estomacal al menos una vez al mes.(p.1858)

La prevalencia de acidez estomacal y regurgitación ácida en el último año fue de 42% y 45%, respectivamente. Los síntomas que ocurrieron al menos semanalmente fueron reportados por el 20% de los encuestados. La mayoría de los sujetos informaron que su acidez estomacal era moderadamente grave, con una duración de 5 años o más. (p. 1858).

En general, el 50% de los hispanos experimentaron acidez estomacal al menos una vez al mes, en comparación con el 37% de los caucásicos, el 31% de los afroamericanos y el 20% de los

asiáticos. (p.1858). Los pacientes con cualquier acidez estomacal tienen un riesgo más significativo de padecer esofagitis erosiva que aquellos que no presenten acidez estomacal (20% frente a 13% respectivamente).(p.1859)

En referencia a la epidemiología en las regiones orientales Kaltebach (2006), la prevalencia de ERGE es relativamente menor entre los ciudadanos del continente asiático. Por ejemplo, un estudio transversal en Singapur informó tasas de prevalencia semanales para los síntomas de reflujo de solo 0,8% en China y 3% en Malasia. (p.166)

La prevalencia de ERGE ha aumentado en los países occidentales en los últimos 30 años. Este aumento se ha atribuido en gran parte al aumento paralelo de la obesidad. En individuos obesos (definidos como un IMC ≥ 30), los estudios epidemiológicos sugieren que la prevalencia de ERGE es considerablemente más alta que en la población no obesa.(p.166)

En cuanto a la obesidad de acuerdo a Rohof (2012), Se sugiere que el riesgo de desarrollar ERGE fue mayor en sujetos obesos y mayor en mujeres obesas en comparación con los participantes masculinos. La obesidad también parece estar asociada con complicaciones relacionadas con la ERGE de larga duración, como la esofagitis erosiva, el esófago de Barrett y el adenocarcinoma de esófago.(p.173)

Con respecto a la patogenia y su relación con la obesidad Beaumont (2010), la adiposidad central, medida por la relación cintura-cadera, puede ser más importante que el IMC en la patogénesis de la ERGE. La evidencia actual sugiere que la obesidad central produce un aumento de la presión intragástrica, lo que aumenta el gradiente de presión abdominal-torácica, que supera la barrera del reflujo. Esto conduce al reflujo de material ácido, débilmente ácido y no ácido.(p.59)

Además, la grasa visceral es metabólicamente activa y produce una variedad de citoquinas, incluidas la interleucina (IL) -6 y el TNF- α , que pueden afectar la función del esfínter esofágico inferior.(p.60)

De acuerdo con Tack et al. (2004), hay poca evidencia que implique otros factores ambientales en el aumento de la prevalencia de ERGE. Por ejemplo, una revisión de estudios sobre intervenciones para limitar la exposición al alcohol, el tabaco y la cafeína sugirió que estas prácticas tienen un valor limitado.(p.99)

En relación a la genética y su relación con el ERGE Shaheen (2011) menciona que junto con los factores ambientales, la epidemiología de la ERGE está relacionada por la genética. Se ha informado de familias que varios de sus miembros padecen de ERGE y sus complicaciones, especialmente el esófago de Barrett.(p.34)

En cuanto a su incidencia y morbilidad Kahrilas et al (2008) hace referencia que aunque rara vez es una causa de muerte, la ERGE se asocia con una considerable morbilidad y complicaciones, como la ulceración esofágica (5%), estenosis péptica (4% a 20%) y esófago de Barrett (8% a 20%). En 2009, la ERGE fue la enfermedad digestiva más común durante las visitas de atención ambulatoria al servicio de emergencias. (p.53)

Patogénesis de la Enfermedad de reflujo Gastroesofágico

La fisiopatología de la ERGE posee alteraciones tanto anatómicas como fisiológicas, Hemmink et al. (008), la patogenia de la ERGE es compleja, es el resultado de un desequilibrio entre los factores defensivos que protegen el esófago (barreras antirreflujo, aclaramiento de ácido esofágico, resistencia tisular) y factores agresivos del reflujo del estómago (acidez gástrica, volumen y contenido duodenal). (p.466)

Barreras Antirreflujo

De acuerdo con Kwok et al. (2013), el primer nivel de la defensa esofágica de 3 niveles contra el daño ácido, las barreras antirreflujo, es una región anatómicamente compleja que incluye el EEI intrínseco, la crura diafragmática, la ubicación intraabdominal del EII, los ligamentos frenoosofágicos y el ángulo agudo de His. (p.65)

El EEI involucra los 3 a 4 cm distales del esófago y al descanso este se contrae tónicamente. Es el componente principal de la barrera antirreflujo, siendo capaz de prevenir el reflujo incluso cuando está completamente desplazado de la crura diafragmática por una hernia hiatal. (p.65)

En cuanto su fisiopatología Chan et al. (2011), la porción proximal del EEI está normalmente entre 1,5 y 2 cm por encima de la unión escamocolumnar, mientras que el segmento distal, de aproximadamente 2 cm de longitud, se encuentra dentro de la cavidad abdominal. Esta ubicación mantiene la competencia gastroesofágica durante los episodios en donde hay aumento de la presión intraabdominal. La presión de reposo LES varía de 10 a 30 mm Hg, con una capacidad de reserva generosa porque solo se necesita una presión de 5 a 10 mm Hg para prevenir el RGE.(p.95)

Galmiche et al. (2011), existe una considerable variación diurna de la presión basal del LES; es más baja después de las comidas y más alta durante la noche. También está influenciado por los péptidos y hormonas circulantes, los alimentos (especialmente las grasas), así como por varios medicamentos.(p.77)

Sobre las alteraciones anatómicas Peery et al. (2012), el EEI se encuentra dentro del hiato creado por el pilar derecho del diafragma y está anclado por los ligamentos frenoosofágicos, que

se insertan en el nivel de la unión escamocolumnar. El diafragma crural proporciona una compresión extrínseca al EEI intrínseco, lo que contribuye a la presión de reposo durante la inspiración y aumenta la presión del EEI durante los períodos de mayor presión abdominal, como al toser o estornudar.(p.87)

La entrada oblicua del esófago en el estómago crea un ángulo agudo en la porción de la unión gastroesofágica de la curvatura mayor, el ángulo de His. Este ángulo se ha observado en los cadáveres para crear un efecto de válvula de aleta; sin embargo, la contribución a la competencia de la unión gastroesofágica no está clara.(p.87)

Relajación transitoria del esfínter esofágico inferior

En relación las relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior Locke et al. (1997) Son los mecanismos más frecuentes de reflujo en pacientes con presiones de esfínter saludables., ocurren de forma independiente a la deglución, no se acompañan de peristalsis esofágica, persisten más tiempo (> 10 segundos) que la relajación transitoria inducida por la deglución y además se acompañan de una inhibición del diafragma crural.(p.56)

La presión basal baja del EEI, en lugar de relajación transitoria del esfínter esofágico inferior, puede ser el mecanismo principal de RGE en pacientes con hernias hiatales no reducibles. La relajación transitoria del EEI no siempre están asociados con RGE. En sujetos normales, del 20% al 40% de las relajaciones transitoria del EEI están acompañados por episodios de reflujo, en comparación con el 60% al 70% en pacientes con ERGE. (p.61)

De acuerdo con Yuen et al. (2010) El estímulo dominante para una relajación transitoria del EEI es la distensión del estómago proximal por comida o gas, lo cual no es novedad dado que una relajación transitoria del esfínter esofágico inferior es el mecanismo de eliminación de gases

en el tracto digestivo superior.(p.54). La evidencia indica que la relajación transitoria del EEI está mediada por vías vagales. La distensión gástrica activa los mecanorreceptores adyacentes al cardias gástrico, enviando señales al centro del tronco cerebral a través de vías aferentes vagales. (p.54)

Varios medicamentos pueden alterar las relajaciones transitorias del EEI, incluidos los antagonistas del receptor CCK A (CCK-1), los fármacos anticolinérgicos, la morfina, la somatostatina, los inhibidores del óxido nítrico, los antagonistas de la 5-hidroxitriptamina (5-HT) 3 y los agonistas del ácido γ -aminobutírico (GABAB). (p.55)

Tabla de alimentos y medicamentos que relajan el EEI

Relajaciones del esfínter esofágico inferior inducidas por la ingestión

De acuerdo con Friedenberg (2013), Alrededor del 5% al 10% de los episodios de reflujo se producen durante la relajación transitoria del EEI inducida por la ingestión. La mayoría de los episodios están asociados con peristalsis defectuosa o incompleta. (p.56)

Durante una relajación transitoria del EEI normal inducido por la deglución, el reflujo es poco común porque el diafragma crural no se relaja, la duración del Relajaciones del esfínter esofágico inferior inducidas por la ingestión es relativamente corta (5 a 10 segundos), y la onda peristáltica se previene contra el reflujo. (p.56)

El reflujo durante una relajación del EEI, inducida por la ingestión es más común con la presencia de una hernia hiatal. Esto puede deberse a un menor eficiencia de la unión gastroesofágica en pacientes con hernias, lo que permite que se abra a presiones iguales o

inferiores a la presión intragástrica, lo que permite el reflujo de los jugos gástricos que se acumulan en la hernia hiatal.(p.56)

Presión hipotensiva del EEI

De acuerdo con Rex et al. (2003)El RGE puede ocurrir en el contexto de un EEI hipotenso por reflujo libre o inducido por tensión. El reflujo inducido por la tensión ocurre cuando se supera un EEI relativamente con bajo tono por un aumento abrupto de la presión intraabdominal por toser, esforzarse o inclinarse. (p.34)

Este tipo de reflujo es improbable cuando la presión del EEI es superior a 10 mm Hg. El reflujo libre se caracteriza por una caída en el pH intraesofágico sin un cambio identificable en la presión intragástrica, que suele ocurrir cuando la presión EEI es inferior a 5 mm Hg. (p.36)

El reflujo debido a una disminución de la presión de EEI es poco frecuente. En su mayoría, se presenta en pacientes con esofagitis grave, en los que puede representar hasta el 25% de los episodios de reflujo; rara vez ocurre en pacientes sin esofagitis. (p.36)

Hernia hiatal

De acuerdo con Ronkainen (2006), la contribución precisa de la hernia hiatal a la ERGE sigue sin estar clara. Muchas personas no demuestran evidencia de ERGE a pesar de la presencia de una hernia hiatal. Otros individuos sin hernia reconocible han documentado ERGE debido a otros factores, como relajaciones transitorias del esfínter esofágicos excesivos o prolongados.(p.23)

Sin embargo, la hernia de hiato ocurre en el 54% al 94% de los pacientes con esofagitis por reflujo, una tasa sorprendentemente más alta que en la población sana. Los estudios también

han encontrado que en individuos con síntomas de reflujo, la presencia de hernia hiatal confiere un riesgo significativamente mayor de lesión esofágica erosiva. Los datos epidemiológicos recientes han confirmado la importancia de la hernia hiatal en pacientes con esófago de Barrett y adenocarcinoma de esófago. (p.25)

De acuerdo con Zagari et al (2008), con respecto a la fisiopatología de la hernia hiatal y ERGE, La hernia hiatal promueve el reflujo a través de varios mecanismos. La hernia hiatal elimina el aumento de la presión EEI que se produce durante el esfuerzo y aumenta la frecuencia de las relajaciones transitorias del EEI durante la distensión gástrica con gas. (p.134)

Las hernias de hiato sirven como un vestíbulo persistente para el ácido gástrico (la llamada bolsa de ácido), por lo tanto, hay una mayor tendencia a que el reflujo se produzca desde el saco de la hernia durante las relajaciones del esfínter esofágico inferior inducidos por la ingestión. Las hernias de hiato que son grandes (≥ 3 cm) y las hernias no reducibles son especialmente propensas al reflujo. (p.136)

Finalmente, se ha identificado una mayor distensibilidad en la unión esofagogástrica, especialmente en pacientes con ERGE con hernia de hiato. Para el mismo grado de presión intragástrica, la unión esofágica se abre a una presión más baja y el área de la sección transversal es mayor y más simétrica a medida que aumenta la presión intragástrica. (p.139)

De acuerdo con Bhatia et al (2011), en un artículo escrito por Asociación de medicina de la India, la etiología de una hernia de hiato no está clara. El agrupamiento familiar de ERGE sugiere las posibilidades de un trastorno hereditario del músculo liso. Otros estudios encuentran una asociación con la obesidad y el levantamiento de pesas, lo que aumenta las posibilidades de

que, con el tiempo, los estresores intraabdominales crónicos puedan debilitar el hiato esofágico, lo que provoca el desarrollo de una hernia hiatal.(p.31)

Bolsillo ácido

De acuerdo con Lim, Ho (2003) el pH gástrico se encuentra generalmente alrededor de dos en el estado de ayuno. Durante las comidas, y durante aproximadamente 90 minutos de la ingesta de alimentos, el pH permanece elevado debido a los efectos amortiguadores de los alimentos.(p.21)

De acuerdo con Serag et al. (2007), aquí radica una paradoja porque la mayoría de los episodios de reflujo ácido se producen inmediatamente después de una comida. Esta paradoja se explica por la identificación de una zona en el cardias gástrico que permanece sin amortiguación, ahora conocida como la bolsa de ácido. Se postula que esta bolsa es la fuente de reflujo ácido y tiene un pH considerablemente más bajo que el esófago distal y el resto del estómago después de una comida. (p.27)

De acuerdo con Johnson et al. (2004), en los pacientes con ERGE, la presencia de una bolsa de ácido es más común que en los pacientes sin ERGE y es más grande como resultado de la extensión más distal del EEI. Además, cuando la bolsa de ácido se encuentra alrededor del diafragma, especialmente en una hernia hiatal, más del 70% de las relajaciones transitorias del EEI se acompañaron de reflujo ácido.(p.66)

Aclaramiento del contenido esofágico

En relación al aclaramiento de del contenido esofágico y su relación con la fisiopatología Jacobson et al. (2006), el segundo nivel contra el daño por reflujo es el aclaramiento de ácido

esofágico. Este fenómeno involucra 2 procesos relacionados pero separados: eliminación de volumen, que es la eliminación del material de reflujo del esófago, y eliminación de ácido, que es la restauración del pH esofágico normal después de la exposición al ácido mediante titulación con base de saliva y secreciones de glándulas esofágicas. (p.40)

Aunque la competencia de la barrera antirreflujo determina la frecuencia y el volumen de RGE, el aclaramiento de ácido esofágico determina la duración de la exposición ácida a la mucosa y, probablemente, la gravedad del daño de la mucosa.(p.41)

Aclaramiento del volumen del contenido esofágico

De acuerdo con Gao et al. (2010), la peristalsis esofágica aclara el volumen de ácido en las posiciones vertical y supina, pero no funciona durante el sueño profundo y rápido (REM). Se ha mostrado que 1 o 2 contracciones peristálticas primarias eliminan completamente un bolo de 15 ml de líquido del esófago. (p.302)

La peristalsis primaria se produce al tragar. La peristalsis secundaria, iniciada por la distensión esofágica del reflujo ácido, es mucho menos efectiva para eliminar el reflujo, por lo que ofrece solo una función protectora auxiliar. (p.302)

Con relación con la fisiopatología Ritscher et al. (1998), la disfunción peristáltica aumenta en frecuencia con la gravedad de la esofagitis. El aumento de la gravedad de la ERGE se asoció con una disminución de la amplitud esofágica distal inferior y un aumento de la prevalencia de motilidad esofágica ineficaz.(p.93)

La gravedad contribuye a la depuración del bolo cuando el reflujo se produce en posición vertical., por la noche, cuando está en posición supina, este mecanismo no funciona a menos que la cabecera de la cama esté elevada. Este importante cambio en el estilo de vida mejora

notablemente el tiempo de eliminación del ácido y es más beneficioso en pacientes con aperistalsis.(p.94)

Secreciones de las glándulas esofágicas y salivales

De acuerdo con Stein et al. (2005), la saliva es el segundo factor esencial requerido para el aclaramiento normal del ácido esofágico. El estímulo para la salivación parece ser la presencia de ácido en el esófago proximal. El volumen diario normal de saliva es 1.2 L, que puede triplicarse en respuesta a la acidificación esofágica persistente. (p.22)

El ácido que participa en el reflujo activa los quimiorreceptores esofágicos, estimula las glándulas salivales y aumenta la actividad peristáltica a través de un arco reflejo neuronal mediado por el vago. La saliva es una base débil con un pH de 6.4 a 7.8. Sin embargo, neutraliza fácilmente la pequeña cantidad de ácido que queda en el esófago después de varias contracciones peristálticas.(p.22)

La modulación de la salivación puede contribuir a la ERGE. La disminución de la salivación durante el sueño es la razón por la que los episodios de reflujo nocturno se asocian con tiempos de aclaramiento de ácido notablemente prolongados. La xerostomía se asocia con una exposición prolongada al ácido esofágico y esofagitis. (p.23)

De acuerdo con Freeman et al.(2004), fumar cigarrillos promueve GER. Originalmente atribuido al efecto de la nicotina en la reducción de la presión del LES, los fumadores de cigarrillos también tienen hiposalivación, lo que lleva a tiempos prolongados de depuración del ácido esofágico.(p.75)

La disminución de la salivación durante el sueño es la razón por la que los episodios de reflujo nocturno se asocian con tiempos de aclaramiento de ácido notablemente prolongados.(p.78)

Además de la saliva, las secreciones acuosas ricas en bicarbonato de las glándulas submucosas esofágicas diluyen y neutralizan el ácido esofágico residual. El reflujo ácido a la luz esofágica estimula estas glándulas y ayuda a neutralizar el ácido, incluso si no se traga.(p.78)

Resistencia del tejido

De acuerdo con Largreguen et al. (1999) en relación a la fisiopatología, aunque los mecanismos de eliminación minimizan el tiempo de contacto ácido con el epitelio, incluso los sujetos sanos tienen reflujo ácido durante el día y algunas veces durante la noche. Sin embargo, solo unos pocos sujetos experimentan RGE sintomático, y aún menos sufren ERGE.(p.178)

En cuanto a la defensa de la mucosa esofágica contra la lesividad de los ácidos gástricos, Corley et al. (2007), conceptualmente, la resistencia del tejido se puede subdividir en factores preepiteliales, epiteliales y postepiteliales, que actúan juntos para minimizar el daño a la mucosa del reflujo gástrico nocivo. (p.62)

La defensa preepitelial en el esófago está poco desarrollada. No hay una capa mucosa bien definida ni una capacidad de amortiguación por parte de las células de la superficie para segregar iones de bicarbonato en la capa de agua sin agitar. La secreción esofágica de glucoconjugado (predominantemente mucina) y prostaglandina E2 puede jugar un papel en la defensa preepitelial.(p.62)

Las defensas epiteliales consisten en componentes estructurales y funcionales. Los componentes estructurales incluyen las membranas celulares y los complejos de unión intercelular de la mucosa esofágica.(p.62)

Esta estructura es una capa de 25 a 30 células de epitelio escamoso no queratinizado funcionalmente dividida en una capa de células basales en proliferación, una capa media de células escamosas metabólicamente activas.(p.62)

La mucosa esofágica es un epitelio que relativamente resiste el movimiento iónico a nivel intercelular, así como a nivel celular, como resultado de uniones estrechas y la matriz de glicoconjugados ricos en lípidos en el espacio intercelular.(p.62)

En cuanto el grado de lescividad que puede causar el ácido Derakshan (2012), el ácido luminal ataca las defensas epiteliales dañando las uniones intercelulares, permitiendo que los iones de hidrógeno entren y acidifiquen el espacio intercelular. (p.37)

Cuando se excede la capacidad de amortiguación de la mucosa y cae el pH intracelular, el epitelio tiene la capacidad de eliminar o neutralizar activamente los hidrogeniones. Esto es posiblemente por la acción de 2 proteínas transmembrana, una un intercambiador Na^+ / H^+ y la otra un intercambiador $\text{Cl}^- / \text{HCO}_3^-$ dependiente de Na^+ .(p.37)

Después de la acidificación celular inducida por reflujo, estos transportadores restauran el pH intracelular a neutralidad intercambiando H^+ por Na^+ extracelular o intercambiando Cl^- por HCO_3^- extracelular, respectivamente.(p.38)

Cuando las células epiteliales ya no son capaces de mantener el pH intracelular, pierden su capacidad para regular el volumen, se produce una inflamación celular, se desarrollan células con globo y se produce la muerte celular. (p.38)

Los contribuyentes adicionales a la defensa epitelial incluyen EGF salival, factor de crecimiento transformante (TGF) α y prostaglandina E2. Estos factores mejoran el recambio de células epiteliales, aumentan la producción de mucina esofágica y modulan la secreción de bicarbonato.(p.39)

Los espacios intercelulares dilatados son los primeros marcadores de daño celular epitelial esofágico. Estas alteraciones surgen con la exposición al ácido y la pepsina durante la RGE, pero la vía exacta del daño a las uniones intercelulares sigue sin estar clara. Una posibilidad es la degradación proteolítica de la E-cadherina, una molécula clave que regula la permeabilidad de la unión estrecha.(p.39)

De acuerdo a con Hajar et al. (2012), se especuló que el aumento de la permeabilidad paracelular podría explicar en parte el desarrollo de la acidez estomacal en ausencia de esofagitis manifiesta. Esta hipótesis está respaldada por la identificación de neuronas aferentes sensoriales vagales y espinales en la superficie del espacio intercelular.(p.9)

Es importante destacar que la inhibición ácida agresiva con inhibidores de la bomba de protones conduce a la resolución completa de los espacios intercelulares dilatados en casi todos los pacientes durante 3 a 6 meses. (p.9)

La defensa postepitelial es proporcionada por el suministro de sangre esofágica. El flujo sanguíneo suministra oxígeno, nutrientes y bicarbonato, y elimina el H⁺ y el CO₂, manteniendo así el equilibrio normal ácido-base del tejido. El flujo de sangre a la mucosa esofágica aumenta en respuesta al estrés del ácido luminal.(p.10)

De acuerdo con Edelstein et al. (2007), la lesión celular también estimula la proliferación celular, lo que resulta en el engrosamiento de la capa de células basales del epitelio. A diferencia

del estómago, donde la lesión de la mucosa superficial se puede reparar en horas, el esófago se repara más lentamente, de días a semanas.(p.133)

Se ha demostrado que la supresión ácida con IBP revierte los cambios histológicos característicos del reflujo esofágico, incluido el engrosamiento de la capa basal y la dilatación de los espacios intercelulares.(p.133)

Factores gástricos

En relación a los factores gástricos Oreinstein et al. (2002) “los factores gástricos son potencialmente importantes en la producción de esofagitis por reflujo. La acidez gástrica determina el grado de daño potencial de la mucosa del reflujo. Los aumentos en el volumen gástrico aumentan la tasa de espasmos transitorios del EEI, lo que hace que los contenidos gástricos sean más propensos al reflujo.” (p. 10)

Secreción de ácido gástrico

Según Romero et al. (1997), el ácido y la pepsina son los ingredientes clave del reflujo gástrico que produce esofagitis. En estudios con animales, el ácido solo causa una lesión mínima a un pH inferior a 3, principalmente por desnaturalización de proteínas.(p.56)

Sin embargo, el ácido combinado con incluso pequeñas cantidades de pepsina altera la barrera de la mucosa, lo que produce un aumento de la permeabilidad al H⁺, cambios histológicos y hemorragia. El grado de lesión esofágica, desde la ERGE no erosiva hasta el esófago de Barrett, es paralelo al aumento en la frecuencia y la duración del reflujo ácido (pH <4).(p.56)

De acuerdo con Cheerhas et al. (2003) Por el contrario, perfundir el esófago de los animales con una solución de pepsina a un pH de 4 a 7.5 produce una alteración mínima de la mucosa o un cambio en la permeabilidad de la mucosa.(p.9)

Estas observaciones son la piedra angular de la terapia de inhibición ácida para el tratamiento de la ERGE. En general, la secreción de ácido gástrico es normal en pacientes con ERGE. Por otro lado, la distribución local de ácido en lugar de la secreción gástrica total puede ser más relevante para la patogénesis de la ERGE.(p.9-10)

Según Cameron (2002), la unión gastroesofágica puede escapar al efecto de amortiguación de las comidas, permaneciendo altamente ácida en comparación con el cuerpo del estómago. Esta bolsa de ácido proximal, analizada anteriormente, se extiende desde el cardia al esófago distal. La infección por *Helicobacter pylori*, especialmente con la cepa virulenta cagA+, tiene el potencial de aumentar o disminuir la acidez gástrica, dependiendo del sitio de la infección. (p.122)

La producción de ácido puede disminuir por varios mecanismos: (1) infección del cuerpo, que puede progresar a gastritis atrófica multifocal; (2) aumento de la secreción gástrica alcalina (bicarbonato), que vuelve a la normalidad después de la erradicación de Hp y tal vez (3) la producción de amoníaco por la propia bacteria. Después de la erradicación de Hp, el cuerpo de la mucosa puede regenerarse a normal, aumentando la secreción de ácido.(p.123)

De acuerdo con Jick (2012), en Asia, la gastritis con predominio de corpus es frecuente, y la erradicación la terapia en estos pacientes puede aumentar el riesgo de desarrollar ERGE. A la inversa, se ha demostrado que la gastritis con predominio de Hp está asociada con hipergastrinemia e hipersecreción gástrica.

A la inversa, se ha demostrado que la gastritis con predominio de Hp se asocia con hipergastrinemia e hipersecreción gástrica.

Reflujo duodenal

En relación del reflujo duodenal con la fisiopatología de la ERGE Gao et al. (2010) junto con el ácido y la pepsina, el contenido duodenal puede ser perjudicial para la mucosa esofágica. Los ácidos biliares conjugados producen su mayor lesión en la presencia de ácido y pepsina, mientras que los ácidos biliares desconjugados y la tripsina son dañinos en un ambiente más neutral. La medición precisa del reflujo duodenogástrico de ácidos biliares es difícil y requiere el uso de un espectrofotómetro de fibra óptica.(p.32)

Vaciado gástrico tardío

La importancia del retraso del vaciamiento gástrico en la patogénesis de la ERGE es controvertida, como lo explica Stein et al (2005), conceptualmente, un aumento en el tiempo de residencia gástrica de los contenidos postprandiales debería predisponer a más eventos de reflujo. Conceptualmente, un aumento en el tiempo de residencia gástrica de los contenidos postprandiales debería predisponer a más eventos de reflujo.(p.22)

Síntomas

De acuerdo con Freeman et al. (2004), la acidez estomacal es el síntoma clásico de la ERGE, ya que los pacientes generalmente reportan una sensación de ardor que se eleva desde el estómago o la parte inferior del tórax y se irradia hacia el cuello, la garganta y, ocasionalmente, la espalda.(p.75)

Por lo general, se produce de manera postprandial, especialmente después de comidas abundantes o después de ingerir comidas picantes, productos cítricos, grasas, chocolates y alcohol. La posición supina y la flexión pueden exacerbar la acidez estomacal. La falta de sueño y el estrés psicológico o auditivo pueden reducir el umbral para la percepción de los síntomas.(p.76)

La acidez estomacal nocturna puede ocurrir después de un despertar consciente espontáneo, lo que ocasiona dificultades para volver a dormir. Cuando la acidez estomacal domina las quejas de un paciente, tiene una alta especificidad (89%) pero una baja sensibilidad (38%) para la ERGE según se diagnostica mediante una prueba de pH esofágico de 24 horas.(p77-78)

La ERGE generalmente se diagnostica sintomáticamente por la aparición de acidez estomacal 2 o más días a la semana, aunque los síntomas menos frecuentes no excluyen la enfermedad.

Aunque es una ayuda para el diagnóstico, la frecuencia y la gravedad de la acidez no predicen el grado de daño esofágico. Los síntomas de acidez estomacal pueden surgir de reflujo ácido, reflujo débilmente ácido, reflujo biliar y estimulación mecánica del esófago.

Los síntomas de acidez estomacal pueden de acuerdo con Hsu et al. (2011), surgir de reflujo ácido, reflujo débilmente ácido, reflujo biliar y estimulación mecánica del esófago. El receptor que media la sensación de acidez estomacal durante la perfusión ácida no se ha identificado, aunque el receptor de capsaicina, o receptor vanilloide 1 (TRPV1), se piensa que es el principal causante.(p.99)

La distensión esofágica y las contracciones esofágicas sostenidas son otros mecanismos propuestos para explicar la epigastralgia. Otros síntomas comunes de la ERGE son regurgitación ácida y disfagia. La regurgitación sin esfuerzo del fluido ácido, especialmente después de las comidas y empeorada por la inclinación o la posición supina, es altamente sugerente de ERGE.

Muchos pacientes con regurgitación diaria tienen una hernia hiatal grande o una presión baja por EEI, lo que hace que este síntoma sea más difícil de tratar médicamente que la acidez estomacal clásica.

De acuerdo con Eldestein et al (2007), la disfagia es reportada por más del 30% de las personas con ERGE. Por lo general, ocurre en el contexto de una acidez estomacal de larga duración, con disfagia progresivamente lenta para los sólidos.(p.11)

La pérdida de peso es poco común, y los pacientes tienen buen apetito. Las causas más comunes son una estenosis péptica o el anillo de Schatzki, pero otras etiologías incluyen la inflamación esofágica grave sola, la disfunción peristáltica y el cáncer de esófago.(p.11)

De acuerdo con Lim et al. (2011) los síntomas menos comunes asociados con la ERGE incluyen agua impetuosa, odinofagia, eructos, hipo, náuseas y vómitos. El “agua impetuosa” es la aparición repentina en la boca de un líquido ligeramente agrio o salado. No es líquido regurgitado, sino secreciones de las glándulas salivales en respuesta al reflujo ácido.(p.50)

La odinofagia se puede observar con una esofagitis ulcerativa grave. Sin embargo, su presencia debería generar la sospecha de una causa alternativa de esofagitis, especialmente infecciones o lesiones por las píldoras impactadas.(p.50)

Algunos pacientes con ERGE son asintomáticos. Esto es particularmente cierto en adultos mayores, tal vez debido a la disminución de la acidez del material de reflujo en algunos en otros

casos es por disminución de la percepción del dolor. Muchos pacientes adultos mayores se presentan primero con complicaciones de ERGE debido a una enfermedad de larga duración con síntomas mínimos. Un tercio de los pacientes con esófago de Barrett son insensibles al ácido en el momento de la presentación.(p.52)

Manifestaciones extraesofágicas

En relación con las manifestaciones extraesofágicas Willich et al. (2006), menciona que el RGE puede causar un amplio espectro de afecciones que incluyen dolor torácico no cardíaco, asma, laringitis posterior, tos crónica, neumonitis recurrente, erosiones dentales y trastornos del sueño.(p.23)

Algunos de estos pacientes tienen síntomas clásicos de reflujo, pero muchos son "reflectores silenciosos", que contribuyen a los problemas para hacer el diagnóstico. Además, puede ser difícil establecer una relación causal incluso si el RGE puede documentarse mediante pruebas, porque los individuos pueden simplemente tener 2 enfermedades comunes sin una relación de causa y efecto.(p.23)

- **Dolor torácico:** El dolor torácico relacionado con GER puede simular una angina de pecho, con una calidad de compresión o ardor, ser subesternal e irradiarse hacia la espalda, el cuello, las mandíbulas o el brazo. Con frecuencia, es peor después de las comidas y puede empeorar durante el estrés emocional. El dolor en el pecho relacionado con el reflujo puede durar de minutos a horas, a menudo se resuelve espontáneamente y se puede aliviar con antiácidos.(p.24)

El mecanismo para el dolor torácico relacionado con la ERGE no se conoce bien y es probablemente multifactorial, relacionado con la concentración de iones H⁺, el

volumen y la duración del reflujo ácido; espasmo esofágico secundario; y contracciones prolongadas de los músculos longitudinales.(p.24)

Los episodios de dolor torácico que se producen en asociación con eventos de reflujo ácido documentados mediante pruebas de pH generalmente responden bien a la terapia antisecretora ácida.(p.24)

- **Asma y otros desordenes pulmonares:** La prevalencia estimada de ERGE en asmáticos está entre el 34% y el 89%, según el grupo de pacientes estudiados y la forma en que se define la ERGE.(p.24)

Los mecanismos propuestos para el asma inducida por reflujo incluyen la aspiración de los contenidos gástricos en los pulmones, con un broncoespasmo secundario y la activación de un reflejo vagal desde el esófago hasta los pulmones que causan broncoconstricción.(p.24)

El reflujo de ácido a la tráquea, en comparación con el esófago solo, predeciblemente causó cambios marcados en las tasas de flujo espiratorio máximo en pacientes asmáticos. Otras enfermedades pulmonares asociadas con ERGE incluyen neumonía por aspiración, fibrosis pulmonar intersticial, bronquitis crónica y bronquiectasia. Pueden empeorar el curso de la apnea obstructiva del sueño en este grupo de pacientes.(p.25)

Hasta el 30% de los pacientes con asma relacionada con ERGE no tienen problemas esofágicos. Por lo tanto, ha habido entusiasmo por el tratamiento empírico para el reflujo ácido incluso en pacientes asintomáticos con asma mal controlada. Esomeprazol no tuvo un impacto medible en la frecuencia de eventos de control de asma deficientes.(p.25)

Enfermedades del oído, nariz y garganta

La inflamación laríngea puede estar asociada con una variedad de síntomas de presentación, que incluyen ronquera, sensación de globo, aclaramiento frecuente de garganta, dolor de garganta recurrente y calentamiento prolongado de la voz.(p.28)

Los signos del oído, la nariz y la garganta atribuidos a la ERGE incluyen laringitis posterior con edema y enrojecimiento, úlceras de las cuerdas vocales, granulomas, leucoplasia e incluso carcinoma.(p.28)

Estos cambios generalmente se limitan al tercio posterior de las cuerdas vocales y las áreas interaritenoides, ambas en proximidad al esfínter esofágico superior. Aunque con frecuencia se recomienda la supresión ácida como tratamiento empírico para los síntomas crónicos de la laringe, los resultados de los ensayos controlados, como el uso de esomeprazol 20 mg / día, no lograron encontrar una mejoría objetiva en comparación con el placebo.(p.29)

ERGE se ha postulado para ser una causa principal de crónicas (después de problemas de sinusitis y asma). El RGE aumenta el reflejo de sensibilidad a la tos (es decir, reduce el umbral de la tos) en pacientes con tos crónica. La erosión dental, la pérdida de la estructura dental por procesos químicos no bacterianos, puede ser causada por GER en sujetos sanos. (p.30)

Trastornos del sueño

La ERGE nocturna puede provocar interrupciones en el sueño, lo que lleva a altas tasas de ausentismo laboral y una calidad de vida reducida. La terapia IBP ha demostrado ser superior

a la de placebo para aliviar la acidez nocturna y reducir los trastornos del sueño relacionados con la ERGE, lo que mejora la calidad del sueño y la productividad laboral.(p.32)

Los estudios epidemiológicos también han encontrado una asociación entre la ERGE nocturna y la apnea obstructiva del sueño. El mecanismo para esta asociación sigue sin estar claro, aunque parece que la ERGE es una consecuencia de la Apnea del sueño, no lo contrario.(p.32)

Diagnósticos diferenciales

De acuerdo con Toghanian et al. (2011), los síntomas asociados con la ERGE pueden ser imitados por otras enfermedades esofágicas y extraesofágicas, como la acalasia, el divertículo de Zenker, la gastroparesia, los cálculos biliares, la PUD, la dispepsia funcional y la angina de pecho.(p.15)

Estos trastornos generalmente se pueden identificar por la falta de respuesta a la terapia agresiva con IBP y las pruebas de diagnóstico apropiadas. Si bien la ERGE es la causa más común de esofagitis, otras etiologías de la esofagitis (píldoras, infecciones o lesiones por radiación) deben considerarse en casos difíciles de tratar, personas mayores o pacientes inmunocomprometidos. (p.15)

Condiciones asociadas

En relación con las condiciones médicas y quirúrgicas pueden predisponer a ERGE, según Becher (2011), el más común es el embarazo, en el que entre el 30% y el 80% de las mujeres se quejan de acidez estomacal, especialmente en el primer trimestre. (p.27)

El embarazo aumenta el riesgo de reflujo al reducir la presión de la EEI debido a los efectos del estrógeno y la progesterona y posiblemente a los factores mecánicos del útero grávido, si bien los síntomas pueden ser graves, la esofagitis es poco frecuente y este tipo de ERGE situacional se cura con el parto.(p.27)

Hasta el 90% de los pacientes con esclerodermia tienen ERGE debido a la fibrosis del músculo liso que causa una presión baja por EEI y una peristalsis débil o ausente. La enfermedad grave es común, con hasta el 38% de los pacientes con esofagitis.(p.28)

La hipersecreción ácida y el aumento del volumen gástrico son los principales factores que causan ERGE en pacientes con síndrome de Zollinger Ellison. En estos pacientes, la esofagitis y las complicaciones son más difíciles de tratar que la enfermedad ulcerosa. (p.28)

La intubación nasogástrica prolongada puede causar esofagitis por reflujo, en parte porque el ácido sigue el recorrido a lo largo del tubo, y porque el tubo interfiere mecánicamente con la función de barrera del EEI.(p.28)

Diagnóstico

Hay una gran cantidad de pruebas disponibles para evaluar a los pacientes con sospecha de ERGE. De acuerdo con Nojkov et al (2008), muchas veces estas pruebas son innecesarias porque los síntomas clásicos de la acidez estomacal y la regurgitación ácida son lo suficientemente específicos para identificar la enfermedad por reflujo y comenzar el tratamiento médico.(p.82)

Sin embargo, este no es siempre el caso, y los médicos deben decidir qué pruebas elegir para realizar un diagnóstico de manera confiable, oportuna y rentable, dependiendo de la información deseada.

Imagen de los diferentes test para diagnosticar ERGE

Prueba empírica de supresión ácida

Una prueba empírica de supresión ácida es el método más simple para diagnosticar la ERGE y de acuerdo con Liebermann et al.(1999), evaluar su relación con los síntomas. Con la llegada de los IBP, se convirtió en la primera prueba utilizada en pacientes con síntomas de reflujo clásicos o atípicos sin signos de alarma.(p.76)

Los síntomas generalmente responden a un ciclo de IBP en 1 a 2 semanas. Si los síntomas desaparecen con la terapia y luego regresan cuando se suspende el medicamento, se ha establecido la ERGE. En los ensayos empíricos para la acidez estomacal, la dosis inicial de IBP fue alta (omeprazol 40 a 80 mg / día) generalmente administrada durante al menos 2 semanas, y una respuesta positiva se definió como una mejoría de al menos el 50% en la acidez.(p.77). Usando este enfoque, el ensayo empírico de IBP tiene una sensibilidad de 68% a 83%, pero poca especificidad para determinar la presencia de ERGE.

Una prueba empírica de PPI para diagnosticar la ERGE ofrece muchas ventajas: la prueba se realiza en la oficina, es fácil de realizar, es barata y está disponible para todos los médicos, y evita muchos procedimientos innecesarios.

Las desventajas son pocas, incluyendo una respuesta al placebo y un punto final sintomático incierto si los síntomas no se resuelven totalmente con el tratamiento extendido; sin embargo, la tasa de falsos positivos puede ser más alta en una práctica general que lo anticipado anteriormente. (p.78)

Endoscopia

De acuerdo con Casselbrant (2007), la endoscopia superior es el estándar para documentar la presencia y el alcance de la esofagitis y excluir otras etiologías para los síntomas del paciente. Sin embargo, solo entre el 20% y el 60% de los pacientes con reflujo esofágico anormal mediante pruebas de pH tienen esofagitis en la endoscopia. La sensibilidad de la endoscopia para la ERGE es baja, pero tiene una alta especificidad del 90% al 95%.(p.60)

Los signos endoscópicos más tempranos de reflujo ácido incluyen el edema y eritema, pero estos hallazgos no son específicos y dependen de la calidad de las imágenes visuales endoscópicas. Signos más confiables son friabilidad, granularidad y estrías rojas. Friabilidad (sangrado fácil) resulta del desarrollo de capilares agrandados cerca de la superficie de la mucosa en respuesta al ácido.

Las estrías rojas se extienden hacia arriba desde la unión esofágica a lo largo de las crestas de los pliegues esofágicos. Las erosiones se desarrollan con una lesión ácida progresiva, caracterizada por una ruptura superficial en la mucosa con un exudado blanco o amarillo rodeado de eritema.

Típicamente, las erosiones comienzan en la unión gastroesofágica, que se produce a lo largo de la parte superior de los pliegues de la mucosa esofágica, donde la lesión ácida es más propensa; pueden ser simples o múltiples. Las erosiones también pueden ser causadas por los AINE, el consumo excesivo de tabaco y la esofagitis infecciosa.

Las úlceras reflejan un daño esofágico más grave, están más profundas en la mucosa o submucosa y están aisladas a lo largo de un pliegue o rodeando la unión esofágica. La endoscopia con cápsula esofágica para la evaluación de los síntomas de reflujo ha sido hasta ahora

decepcionante. La cápsula es de 11 por 26 mm y adquiere imágenes de video a 14 cuadros por segundo.

La mayoría de los pacientes con ERGE se tratan inicialmente con IBP y sin endoscopia. La excepción importante es que el paciente experimente síntomas de "alarma": disfagia, odinofagia, pérdida de peso, vómitos y sangrado gastrointestinal.

Aquí, la endoscopia se debe realizar en forma temprana para diagnosticar las complicaciones de la ERGE (por ejemplo, las estenosis) y para descartar otras entidades como infecciones, úlceras, cáncer o várices.

En relación con las pautas actuales del Colegio Americano de Médicos, Mittal et al.(2005) sugieren que la función principal de la endoscopia es diagnosticar y tratar las complicaciones de la ERGE, especialmente las estenosis pépticas, y definir el esófago de Barrett. (p.81)

Otras indicaciones incluyen síntomas típicos de ERGE que persisten a pesar de un ensayo de 4 a 8 semanas de terapia IBP dos veces al día y pacientes con esofagitis severa después de un curso de 2 meses de IBP, para evaluar la curación y descartar el esófago de Barrett. (p.81)

Biopsia esofágica

De acuerdo con Holloway et al. (2012), al igual que la endoscopia, el papel de las biopsias esofágicas en la evaluación de la ERGE ha evolucionado a lo largo de los años. Pueden ocurrir cambios microscópicos de reflujo incluso cuando la mucosa parece endoscópica normal.(p.24)

Los cambios clásicos en la histología esofágica incluyen la hiperplasia de las células basales y el aumento de la altura de la clavija de retención, ambos representan un aumento del

recambio epitelial de la mucosa escamosa, son datos histológicos sensibles pero no específicos para la ERGE.

La inflamación aguda caracterizada por la presencia de neutrófilos y, con frecuencia, de eosinófilos es muy específica para la esofagitis; sin embargo, la sensibilidad es baja, en el rango de 15% a 40%. Por lo tanto, hay poco valor para el examen histológico de la mucosa escamosa de apariencia normal para identificar la ERGE.

En los pacientes con esofagitis por reflujo clásico, generalmente no se toman biopsias, excepto para excluir el neoplasma, la infección o la enfermedad ampollosa de la piel. Por lo tanto, la indicación primaria actual para las biopsias esofágicas es definir el epitelio de Barrett y excluir la esofagitis eosinofílica. Cuando se sospecha de Barrett, las biopsias son obligatorias y se realizan mejor cuando la esofagitis se cura.(p.25)

Monitoreo de reflujo ácido

De acuerdo con Rohof et al (2012), el monitoreo del reflujo esofágico ha sufrido cambios sustanciales en los últimos 10 años. Ahora tenemos cápsulas de pH inalámbricas y la capacidad de medir todas las formas de reflujo, tanto ácidos como no ácidos.(p.13)

No obstante, la monitorización ambulatoria del pH intraesofágico sigue siendo el estándar para establecer el reflujo ácido patológico. Para las pruebas de pH basadas en catéter, la sonda se pasa nasalmente, se coloca a 5 cm por encima del LES determinado manométricamente y se conecta a un registrador de datos alimentado por batería capaz de recolectar valores de pH cada 4 a 6 segundos.

El paciente activa un marcador de evento cuando ocurren los síntomas, las comidas y los cambios en la posición del cuerpo. Se recomienda a los pacientes que coman normalmente y que realicen actividades diarias con regularidad, con un seguimiento de 18 a 24 horas.

De acuerdo con Pandofino et al. (2003), los episodios de reflujo se definen por una caída del pH inferior a 4. Los parámetros medidos de manera convencional incluyen el porcentaje del tiempo total cuando el pH es inferior a 4, el porcentaje del tiempo en posición vertical y supina cuando el pH es inferior a 4, el número total de episodios de reflujo, la duración del período más largo Episodio de reflujo, y número de episodios mayores a 5 minutos.(p.105)

Este sistema utiliza una cápsula de pH inalámbrica que se fija a la mucosa esofágica con un sistema de administración que introduce una pequeña aguja en el epitelio. La segunda tecnología mejora la impedancia combinada con las pruebas de pH, permitiendo la medición de reflujo ácido y no ácido.

El reflujo no ácido se mide mediante la detección de un bolo retrógrado de líquido rico en iones en el esófago. Los reflujos que son una mezcla de líquido y aire también se detectan fácilmente.

En un grupo grande de sujetos normales sin PPI, aproximadamente el 40% de los episodios de reflujo fueron débilmente ácidos (pH 4 a 6,5) o alcalinos (pH> 6,5). Estos pacientes se habrían interpretado como negativos para el reflujo si se hubieran estudiado utilizando solo el pH convencional. Otro estudio que utilizó pruebas de pH de impedancia ambulatoria de 24 horas encontró una relación temporal entre los síntomas y el reflujo no ácido en el 4,1% y el 16,7% de los sujetos que estaban fuera y en terapia con IBP, respectivamente.

En relación a lo descrito por Singh et al. (2012), La monitorización del pH con reflujo ambulatorio es la única prueba que registra y relaciona los síntomas con los episodios de reflujo durante períodos prolongados de tiempo. Sin embargo, debido a que solo del 10% al 20% de los episodios de reflujo están asociados con síntomas, diferentes análisis estadísticos han evolucionado, intentando definir una asociación significativa entre los síntomas y los episodios de reflujo.(p.12)

Se establecen indicaciones clínicas para la monitorización del reflujo ambulatorio, antes de la funduplicatura, se deben realizar pruebas de pH en pacientes con endoscopia normal para garantizar la presencia de reflujo ácido patológico. Después de la cirugía antirreflujo, los síntomas persistentes o recurrentes justifican la repetición de las pruebas de pH. En estas situaciones, la monitorización del pH se realiza con el paciente sin medicamentos antirreflujo. La prueba de reflujo esofágico es particularmente útil en la evaluación de pacientes con síntomas similares a la ERGE que son resistentes al tratamiento y que tienen resultados endoscópicos normales o equívocos.

El grupo de pacientes con RGE persistente necesita terapia médica intensificada, mientras que los pacientes con síntomas y buen control del reflujo tienen otra etiología para sus quejas.

Una prueba de pH negativo luego de que se suspende la terapia es útil porque dirige el trabajo de diagnóstico hacia otras causas y permite el cese de una terapia innecesaria de IBP. Sin embargo, un estudio reciente encontró que más del 42% de los pacientes con pruebas negativas para el reflujo ácido continuaron con la terapia con IBP.

En relación con Koek (2008), finalmente, las pruebas de pH ambulatorias pueden ayudar a definir a los pacientes con manifestaciones extraesofágicas de ERGE. En esta situación, la

prueba de pH a menudo se realiza con sondas de pH adicionales en el esófago o faringe proximales.(p.64)

Inicialmente, la mayoría de estos estudios se realizaron con medicamentos antirreflujo para confirmar la existencia de ERGE; sin embargo, esto no garantiza la causalidad de los síntomas. Por lo tanto, un enfoque es tratar primero agresivamente con IBP, reservando las pruebas de pH para aquellos pacientes que no responden después de 4 a 12 semanas de terapia.

Esofagograma de bario

De acuerdo con el esofagograma de bario Savas et al .(2008) mencionan las ventajas y desventajas de usarlo, los anillos de Schatzki, las telas o las estenosis pépticas mínimamente estrechadas solo se pueden ver con un esofagograma, que no se detectan con la endoscopia, que puede no distender adecuadamente el esófago. Proporcionar una píldora radiopaca de 13 mm o malvavisco junto con el líquido de bario puede ayudar a identificar estos estrechamientos sutiles.(p.64)

El esofagograma de bario permite una buena evaluación de la peristalsis y es útil antes de la operación para identificar una bomba esofágica débil. La capacidad del esofagograma con bario para detectar la esofagitis varía, con sensibilidades del 79% al 100% para la esofagitis moderada a grave, mientras que la esofagitis leve generalmente se pasa por alto.

La prueba de bario también se queda corta cuando se aborda la presencia del esófago de Barrett. El reflujo espontáneo de bario hacia el esófago proximal es muy específico para el reflujo, pero no es sensible.

Las maniobras provocativas (p. Ej., Levantamiento de piernas, tos, Valsalva o sifón de agua) pueden provocar un reflujo de estrés y mejorar la sensibilidad del esofagograma de bario, pero algunos argumentan que estas maniobras también disminuyen su especificidad.

Manometría esofágica

Al igual que con las pruebas de reflujo, el advenimiento de la manometría de alta resolución multicanal ha revolucionado esta prueba de función esofágica. De acuerdo con Mattioli et al. (2003) Sin embargo, la manometría esofágica generalmente no está indicada en la evaluación del paciente sin ERGE, ya que la mayoría tiene una presión normal de reposo del EEI. (p32)

La manometría esofágica para documentar una peristalsis esofágica adecuada y excluir variantes de acalasia y esclerodermia se recomienda tradicionalmente antes de la cirugía antirreflujo.

Si el estudio identifica peristalsis inefectiva (baja amplitud o peristalsis fallida frecuente) o aperistalsis, Si el estudio identifica peristalsis inefectiva (baja amplitud o peristalsis fallida frecuente) o aperistalsis, entonces una funduplicatura completa puede estar contraindicada.

Sin embargo, esta suposición ha sido cuestionada recientemente porque el control del reflujo fue mejor y la disfagia no es más común en pacientes con peristalsis débil después de una funduplicatura completa, en oposición a una parcial.

Utilizando esta técnica, un estudio encontró que menos del 50% de los pacientes con peristalsis inefectiva tenían un retraso significativo en el tránsito del bolo esofágico medido por la impedancia.

Curso Clínico

Beaumont et al. (2008), menciona en su revisión bibliográfica, el curso clínico de la ERGE depende en gran medida de si el paciente tiene una enfermedad erosiva o no erosiva. Existe controversia sobre si la ERGE existe como un espectro de la gravedad de la enfermedad o como una enfermedad categórica en 3 grupos distintos: erosivo, no erosivo y esófago de Barrett. (p.59)

Los pacientes tienden a no cruzar de un grupo a otro; en seguimientos que van de 6 meses a más de 22 años, menos del 25% de los pacientes con enfermedad no ósea evolucionaron con el tiempo hasta tener esofagitis erosiva, casi todos a la enfermedad de grado A / B de Los Ángeles, o hasta tener complicaciones de ERGE.(p.59)

Enfermedad de reflujo no erosiva

En cuanto a la enfermedad de reflujo no erosiva Paterson et al. (1994), menciona que los primeros estudios de los centros de referencia terciarios sugirieron que la mayoría de los pacientes con ERGE tenían esofagitis, sin embargo, estudios realizados en prácticas comunitarias revelan que hasta el 70% de los pacientes con ERGE tuvieron un examen endoscópico normal. (p.40)

Los pacientes con ERGE con endoscopia negativa son más propensos a ser mujeres, más jóvenes, delgados y sin hernia hiatal, y tienen una mayor prevalencia de trastornos GI funcionales

A pesar de su leve daño a la mucosa, estos pacientes demuestran un patrón crónico de síntomas con períodos de exacerbación y remisión. Se sospecha una ERGE no erosiva en el

paciente con síntomas típicos de reflujo y una endoscopia normal y se confirma por la respuesta del paciente a la terapia antisecretora.

La prueba de pH esofágico identifica 3 subconjuntos distintos de pacientes con ERGE no erosivo. Primero están los pacientes con reflujo ácido excesivo que generalmente responden a la terapia con IBP. En segundo lugar están los pacientes con parámetros normales de reflujo ácido, pero una buena correlación entre sus síntomas y los episodios de reflujo ácido. Este grupo representa del 30% al 50% de los pacientes con ERGE no erosivo y tiene “acidez estomacal funcional. Es probable que estos pacientes tengan una mayor sensibilidad esofágica al ácido y tengan menos probabilidades de responder a la terapia antirreflujo.

El tercer grupo se caracteriza por tiempos de exposición al ácido normales y una correlación pobre de los síntomas. Es cuestionable si realmente representan un subconjunto de ERGE no erosiva. (p.41)

Enfermedad de reflujo gastroesofágico erosiva

En relación a la enfermedad erosiva, Fletcher (2001), menciona que los pacientes con esofagitis erosiva tienden a ser hombres, mayores y con sobrepeso y tienen más probabilidades de tener hernias de hiato. El curso clínico de estos pacientes con esofagitis erosiva es más predecible y se asocia con complicaciones de la ERGE.(p.121)

Los estudios longitudinales han demostrado que hasta el 85% de los pacientes con ERGE erosiva y sin tratamiento de mantenimiento con reflujo recaen dentro de los 6 meses posteriores a la interrupción del tratamiento con IBP; La tasa de recaída es más alta en pacientes con grados más graves de esofagitis.(p.121)

Varios estudios confirman que los pacientes con esofagitis erosiva son propensos a las complicaciones por reflujo, como úlceras, estenosis y esófago de Barrett.

Complicaciones

Entre las principales complicaciones de una enfermedad de reflujo complicada se encuentran según Clarke (2008):

- **Hemorragias, úlceras y perforaciones:** Las causas fatales más comunes son la esofagitis hemorrágica, la neumonía por aspiración, la perforación de la úlcera y la rotura con esofagitis grave. La hemorragia masiva y la perforación esofágica generalmente se asocian con úlceras esofágicas profundas o esofagitis grave.

Las perforaciones esofágicas son muy raras en la era del IBP, pero pueden provocar mediastinitis y muerte. Se ha reportado hemorragia clínicamente importante en 7 a 18% de los pacientes con ERGE y puede provocar anemia por deficiencia de hierro.

- **Estenosis péptica-esofágica:** Las estenosis se producen en el 7% al 23% de los pacientes con esofagitis por reflujo no tratada. Se observan con frecuencia en hombres de edad avanzada y están vinculados al uso crónico de AINE. La formación de estenosis es compleja, comienza como una inflamación reversible con edema, infiltración celular y congestión vascular, avanza hacia la deposición de colágeno y termina en fibrosis irreversible.

A medida que avanza la disfagia, la acidez a menudo disminuye, lo que refleja la estenosis que actúa como una barrera para el reflujo adicional. La disfagia por lo general se limita a los sólidos. A diferencia de las estenosis malignas, los pacientes con estenosis péptica tienen buen apetito, alteran su dieta y pierden poco peso.

Las estenosis pépticas son estrechamientos circulares circulares, de paredes lisas, en el esófago inferior, generalmente de menos de 1 cm de largo, pero en ocasiones se extienden a 8 cm.

En estos casos inusuales, el médico debe sospechar una condición predisponente, como el síndrome de ZE, la esofagitis con pastillas o la intubación prolongada con sonda nasogástrica. Una estenosis esofágica media a alta debe aumentar la preocupación por el esófago o la malignidad de Barrett. Aunque una vez controvertido, hoy en día el anillo de Schatzki se considera una forma de una temprana estenosis péptica.

Todos los pacientes con estenosis deben someterse a una endoscopia para confirmar la naturaleza benigna de la lesión y tomar biopsias para excluir el cáncer y el esófago de Barrett.

Esófago de Barrett

El esófago de Barrett es la condición en la cual un epitelio columnar anormal de acuerdo con Rex et al. (2003) que está predispuesto a la malignidad reemplaza el epitelio escamoso estratificado que normalmente recubre el esófago distal. La condición se llama así por Norman Barrett, un cirujano australiano que llamó la atención sobre el esófago revestido de columna en 1950. (p.124)

El esófago de Barrett es una consecuencia de la ERGE crónica, que daña el epitelio escamoso esofágico y lo hace curarse a través de un proceso metaplásico en el que las células columnares reemplazan a las células escamosas dañadas por el reflujo.

El esófago recubierto de columna no causa síntomas, y la condición tiene importancia clínica solo porque es un factor de riesgo para el adenocarcinoma esofágico, un tumor cuya frecuencia ha aumentado más de 7 veces en las últimas décadas.(p.124)

Diagnóstico

El esófago de Barrett se diagnostica mediante examen endoscópico y se deben cumplir 2 criterios de acuerdo con Shaheen (2000) primero, el endoscopista debe determinar que el epitelio columnar recubre el esófago distal. En segundo lugar, las muestras de biopsia de ese epitelio columnar deben mostrar evidencia de metaplasia, que es un cambio de 1 tipo de célula adulta a otra.(p.123)

Para determinar que el epitelio columnar recubre el esófago distal, el endoscopista primero debe ubicar la unión esofagogástrica que se reconoce como la extensión más proximal de los pliegues gástricos) y luego determinar que el epitelio columnar se extiende por encima de la unión gastroesofágica hasta el esófago.(p.124)

Endoscópicamente, el epitelio columnar tiene un color rojizo y una textura aterciopelada que puede distinguirse fácilmente del epitelio escamoso esofágico normal, que es pálido y brillante.(p.124)

Existe desacuerdo entre los expertos con respecto al tipo histológico de epitelio requerido para confirmar que hay evidencia de metaplasia en el esófago. Prácticamente todos estarían de acuerdo en que el hallazgo de un epitelio de tipo intestinal con células caliciformes (que se ha llamado metaplasia intestinal, metaplasia intestinal especializada o epitelio columnar especializado) es una clara evidencia de metaplasia.(p.125)

La mayoría de los estudios publicados sobre el esófago de Barrett han utilizado la metaplasia intestinal como un criterio de diagnóstico necesario. Sin embargo, algunas autoridades argumentan que el epitelio de tipo cardíaco gástrico, que está compuesto casi exclusivamente por células secretoras de moco, también

es metaplásico, tiene predisposición maligna y puede considerarse diagnóstico de esófago de Barrett

El esófago de Barrett se puede clasificar de acuerdo con Souza et al. (2008), como un segmento largo (cuando el epitelio metaplásico se extiende al menos 3 cm por encima de la EGJ) o segmento corto (cuando <3 cm del epitelio metaplásico recubre el esófago distal). Esófago de Barrett de segmento corto, que es, con mucho, la forma más común de la enfermedad.. Los datos sugieren que el riesgo de cáncer en el esófago de Barrett varía según la extensión del revestimiento metaplásico.

Epidemiología

El esófago de Barrett generalmente se descubre durante los exámenes endoscópicos que se realizan para la evaluación de los síntomas de ERGE en adultos de mediana edad y adultos mayores. En cuanto su epidemiología de acuerdo con Gray et al. (2011), la edad promedio en el momento del diagnóstico es de aproximadamente 55 años. La condición es rara en niños menores de 10 años y virtualmente no existe en niños menores de 5 años. Los hombres blancos predominan en la mayoría de las series y, por razones desconocidas, el esófago de Barrett es poco común en poblaciones negras y asiáticas.(p.106)

Fumar cigarrillos también está asociado con el esófago de Barrett. Entre los pacientes adultos que se someten a exámenes endoscópicos debido a los síntomas de ERGE, el esófago de Barrett de segmento largo se encuentra entre el 3% y el 5%, mientras que entre el 10% y el 20% tiene esófago de Barrett de segmento corto.(p.106)

La epidemiología del adenocarcinoma esofágico es similar a la del esófago de Barrett. De acuerdo con Pech et al. (2008), la ERGE está fuertemente asociada con ambas afecciones y, como el esófago de Barrett, el adenocarcinoma esofágico afecta predominantemente a los hombres blancos. La obesidad, especialmente con adiposidad central, predispone tanto al esófago de Barrett como al adenocarcinoma esofágico, y el dramático aumento en la frecuencia de obesidad en los Estados Unidos ha sido paralelo a un aumento similar en la prevalencia del cáncer de Barrett.(p.57)

Los mecanismos subyacentes a estas asociaciones con la obesidad no están claros, pero pueden relacionarse con el hecho de que la adiposidad central predispone a la ERGE, tal vez al aumentar la presión intraabdominal.(p.57)

La obesidad también se asocia con niveles séricos elevados de hormonas pro proliferativas como el factor de crecimiento tipo insulina 1 (IGF 1) y la leptina, y con niveles disminuidos de la hormona antiproliferativa adiponectina, factores que pueden contribuir a la carcinogénesis en el esófago de Barrett.(p.58)

Varios estudios han sugerido que la infección por Hp puede proteger contra el desarrollo y la progresión neoplásica del esófago de Barrett, quizás porque, en un subconjunto de pacientes, esta infección puede prevenir la ERGE al disminuir la secreción de ácido gástrico.

Otros factores que parecen proteger contra el desarrollo de adenocarcinoma esofágico incluyen el uso de aspirina y otros AINE y el consumo de una dieta alta en frutas y verduras. Aunque fumar cigarrillos y el consumo de alcohol son factores de riesgo muy fuertes para el carcinoma de células escamosas del esófago, fumar cigarrillos solo aumenta ligeramente el riesgo de adenocarcinoma esofágico, y el alcohol no parece afectar ese riesgo en absoluto.

Finalmente, se ha propuesto que la creciente incidencia de adenocarcinoma esofágico podría deberse a una mayor ingesta de nitrato en la dieta en vegetales de hoja verde como resultado del uso generalizado de fertilizantes a base de nitrato en los países occidentales después de la Segunda Guerra Mundial.

Patogenia

En relación con la patogenia del esófago de Barrett, Gray et al. (2011), refiere que los pacientes con esófago de Barrett de segmento largo a menudo tienen ERGE grave que enumera algunas anomalías fisiológicas que se han notificado en los pacientes de Barrett y sugiere cómo esas anomalías podrían contribuir a la gravedad de ERGE.

Los pacientes individuales pueden exhibir cualquiera, todas o ninguna de esas anomalías, y su prevalencia en el esófago de Barrett está en disputa.

Por ejemplo, algunos investigadores han descrito la secreción normal de ácido gástrico en pacientes con esófago de Barrett de segmento largo.

De hecho, un gran estudio ha sugerido que el esófago de Barrett de segmento corto puede afectar a aproximadamente el 5% de los adultos, independientemente de la presencia de síntomas de ERGE.(p.51)

Los estudios han demostrado que, incluso en voluntarios sanos, el esófago muy distal puede estar expuesto al ácido durante más del 10% del día. Dicha exposición al ácido puede dañar el esófago directa e indirectamente cuando el nitrito (generado a partir del nitrato de la dieta) reacciona con el ácido para producir óxido nítrico. Se han observado altas concentraciones de óxido nítrico en el esófago distal en pacientes con ERGE que han ingerido nitrato.(p.52)

Las células progenitoras que dan lugar a la metaplasia de Barrett no se conocen. Se ha propuesto que esta metaplasia podría resultar del proceso de transdiferenciación, en el cual las células escamosas se transforman en células columnares a través de alteraciones inducidas por reflujo en la expresión de factores de transcripción del desarrollo clave, o de transcomisión, en las cuales las células madre esofágicas que normalmente se diferencian en células escamosas. En su lugar, diferenciar en células columnares.

La metaplasia de Barrett podría ser el resultado de la migración proximal de células madre de la cardia gástrica o de la expansión de un nido de células embrionarias residuales ubicadas en la unión gastrointestinal.

Las células epiteliales de Barrett parecen ser más capaces de resistir la lesión esofágica inducida por el reflujo que las células epiteliales escamosas nativas.

A diferencia de las células escamosas, por ejemplo, las células de Barrett secretan mucinas y expresan la proteína de unión estrecha Claudina 18, características que hacen que el epitelio sea más resistente al ataque ácido péptico.

Biología molecular de la neoplasia

Durante la carcinogénesis, de acuerdo con Spechler et al. (2010), las células epiteliales de Barrett acumulan una serie de alteraciones genéticas y epigenéticas que dotan a las células de los atributos fisiológicos principales de la malignidad, que incluyen la autosuficiencia en señales de crecimiento, insensibilidad a las señales antigripales, evasión de la apoptosis, potencial de replicación ilimitado, angiogénesis sostenida, y las habilidades para invadir estructuras adyacentes y hacer metástasis.(p.138)

Recientemente, se ha propuesto que las células también necesitan adquirir 2 características fisiológicas adicionales para convertirse en malignas primero, deben

reprogramar su metabolismo energético para apoyar la proliferación continua requerida de las células tumorales. En segundo lugar, deben evadir la destrucción de las células inmunitarias, incluidos los linfocitos T y B, los macrófagos y las células asesinas naturales.

Se han descrito numerosas alteraciones genéticas durante la progresión neoplásica del esófago de Barrett. Si bien una sola de estas alteraciones puede tener múltiples efectos dispares, conceptualmente puede ser útil clasificar la alteración de acuerdo con los principales atributos fisiológicos del cáncer que otorga.

De acuerdo con Pohl et al. (2010), en el esófago de Barrett, la inestabilidad genómica facilita la adquisición de estos atributos fisiológicos fundamentales de la malignidad. Durante la carcinogénesis, las células epiteliales de Barrett muestran una inestabilidad genómica que se manifiesta como ganancias o pérdidas en segmentos de cromosomas, que alteran el contenido de ADN de las células.(p.70)

Durante la carcinogénesis, las células epiteliales de Barrett muestran una inestabilidad genómica que se manifiesta como ganancias o pérdidas en segmentos de cromosomas, que alteran el contenido de ADN de las células.

La aneuploidía se puede detectar por citometría de flujo, por hibridación de fluorescencia in situ (FISH) y por citometría de imagen automatizada, las últimas 2 técnicas son más factibles para la práctica clínica habitual.

En algunas neoplasias, la infiltración por células inmunitarias con efectos promotores de tumores también contribuye a la adquisición de atributos malignos, pero se sabe muy poco acerca de los efectos promotores de tumores de las células inmunitarias en el esófago de Barrett.

La aneuploidía se ha propuesto como un biomarcador para la progresión neoplásica en el esófago de Barrett, al igual que varias alteraciones genéticas discutidas en el párrafo anterior.

Aunque ha habido algunos estudios preliminares prometedores, los biomarcadores moleculares aún no están listos para el uso clínico de rutina en pacientes con esófago de Barrett.

Displasia

Antes de que las células neoplásicas de Barrett se vuelvan malignas, Gray et al. (2010) menciona que algunas de las mismas alteraciones genéticas que otorgan los atributos fisiológicos de malignidad también causan cambios morfológicos en el tejido que el patólogo reconoce como displasia.(p139)

La displasia (también llamada neoplasia intraepitelial) se puede considerar como la expresión histológica de alteraciones genéticas que favorecen el crecimiento celular no regulado.

La displasia es reconocida por anomalías citológicas y arquitectónicas en muestras de biopsias esofágicas que incluyen (1) cambios nucleares como agrandamiento, pleomorfismo, hipercromatismo, estratificación y mitosis atípicas; (2) pérdida de maduración citoplásmica; y (3) apiñamiento de túbulos y superficies viliformes.

La displasia se clasifica según Sharma et al. (1998) como de bajo grado o de alto grado según el grado de anomalías histológicas, y se supone que las anomalías más pronunciadas reflejan un daño genético más grave y un mayor potencial de carcinogénesis.(p.221)

Los patólogos tienen dificultades para distinguir la displasia de bajo grado en el esófago de Barrett de los cambios reactivos causados por la esofagitis por reflujo, y el acuerdo entre observadores para el diagnóstico de displasia de bajo grado puede ser inferior al 50%. El acuerdo interobservador es mejor (aproximadamente el 85%) para la displasia de alto grado, pero existe un desacuerdo sustancial entre los patólogos para distinguir la displasia de alto grado del carcinoma intramucoso.

La displasia en el esófago de Barrett a menudo causa solo anomalías endoscópicas sutiles o nulas, y la displasia puede ser irregular en su extensión y gravedad. Estos factores contribuyen al problema sustancial del error de muestreo de la biopsia en la identificación de la displasia.

En relación a la endoscopia y displasias, Hassal (2006), menciona que aunque los endoscopistas tradicionalmente han usado un sistema de muestreo de biopsia de 4 cuadrantes (esencialmente una técnica de muestreo aleatorio) para encontrar displasia en el esófago de Barrett, este sistema puede pasar por alto áreas de displasia e incluso cáncer. (p.96)

La incidencia general del desarrollo del cáncer en pacientes con esófago de Barrett es de aproximadamente el 0,25% por año. Un estudio sugiere que los pacientes que tienen esófago de Barrett no neoplásico desarrollan displasia de bajo grado a una tasa de 4.3% por año y la displasia de alto grado a una tasa de 0.9% por año.

La historia natural de la displasia de bajo grado en el esófago de Barrett sigue en disputa debido a las dificultades que confirman el diagnóstico y los resultados contradictorios del estudio.

Manejo del esófago de Barrett

El enfoque general del tratamiento de la ERGE de acuerdo con Wang et al. (2009), en pacientes con esófago de Barrett es muy similar al recomendado para pacientes con ERGE sin esófago de Barrett. (p.71)

Sin embargo, una diferencia importante es que las autoridades modernas generalmente recomiendan la terapia inicial y de mantenimiento con un IBP para pacientes con esófago de Barrett, independientemente de los síntomas y signos de esofagitis.(p.71)

Esta práctica se basa en evidencia indirecta que sugiere que el ácido el reflujo promueve la carcinogénesis en la metaplasia de Barrett, y ese control agresivo del reflujo ácido puede interferir con la carcinogénesis.

Los estudios que utilizan la monitorización del pH esofágico han demostrado que los pacientes con Barrett pueden sentirse asintomáticos por los IBP administrados en dosis que no logran normalizar la exposición al ácido esofágico.

Esto sugiere que la llamada resistencia a la IBP de los pacientes con esófago de Barrett es una consecuencia de su profunda diátesis de reflujo.(p.73)

Aspirina y otros AINES

Hay mucha evidencia indirecta sugiere que la aspirina y otros AINE protegen contra el adenocarcinoma esofágico, tanto al inhibir la COX-2 como a través de mecanismos que son independientes de la inhibición de la COX-2.

En relación a esto mismo Desai et al.(2012), menciona que los pacientes con esófago de Barrett, se ha demostrado que los AINE disminuyen la proliferación en la

metaplasia de Barrett, y la aspirina en una dosis de 325 mg al día (en combinación con el esomeprazol) reduce los niveles de prostaglandina E2 en la mucosa de Barrett.(p33)

Varios estudios epidemiológicos y observacionales también han demostrado que el uso de AINE se asocia con una disminución del riesgo de adenocarcinoma esofágico.

Las sociedades médicas actualmente no recomiendan la prescripción de rutina de aspirina u otros AINE para la quimioprevención en pacientes con esófago de Barrett, ya que no está claro que los beneficios potenciales de los AINE superen los riesgos gastrointestinales y cardiovasculares.(p.35)

Los pacientes con esófago de Barrett a menudo tienen enfermedad cardiovascular y/o factores de riesgo cardiovascular para los cuales está indicada la terapia con aspirina.

Vigilancia endoscópica

Bhat et al (2011), menciona que aunque varias sociedades médicas recomiendan la vigilancia endoscópica regular para los pacientes con esófago de Barrett, algunas autoridades han cuestionado la sensatez de estos programas de vigilancia con argumentos que pueden resumirse de la siguiente manera: (1) la endoscopia es cara, (2) la endoscopia tiene riesgos adversos y emocionales y consecuencias financieras, (3) el riesgo absoluto de cáncer para los pacientes con esófago de Barrett es pequeño y, por lo tanto, la gran mayoría de los pacientes no obtienen beneficios de la vigilancia endoscópica, y (4) no hay pruebas, en forma de un control aleatorizado En un ensayo, la vigilancia endoscópica del esófago de Barrett tiene algún efecto sobre la supervivencia del paciente.(p.144)

Los defensores de la vigilancia endoscópica contrarrestan los argumentos mencionados de la siguiente manera: (1) el concepto de que la vigilancia del esófago de Barrett puede prevenir las muertes por adenocarcinoma esofágico parece razonable; (2) es

probable que no esté disponible en el futuro previsible ninguna prueba de eficacia en forma de un ensayo controlado aleatorio; (3) una serie de estudios observacionales sugieren que la vigilancia es beneficiosa; (4) prácticamente todos los modelos informáticos publicados sobre este tema sugieren que la vigilancia puede ser beneficiosa; (5) los riesgos de la endoscopia para individuos sanos con esófago de Barrett son muy pequeños; y (6) ningún estudio ha demostrado una desventaja de supervivencia general para los pacientes en programas de vigilancia. Las consecuencias emocionales y financieras potencialmente adversas de establecer un diagnóstico de esófago de Barrett son lamentables, pero no tanto como el hecho de no prevenir un cáncer de esófago. Por lo tanto, los defensores argumentan que es éticamente incorrecto que los médicos renuncien a la práctica de salvar la vida de realizar una vigilancia endoscópica para el esófago de Barrett mientras esperan los resultados de un estudio definitivo que quizás nunca aparezca.

Estas indicaciones son las que el Colegio Americano de Gastroenterólogos publicó recientemente pautas que recomiendan la detección endoscópica del esófago de Barrett solo para pacientes con múltiples factores de riesgo de adenocarcinoma esofágico, incluyendo ERGE crónica, de 50 años o más, sexo masculino, raza blanca, hernia hiatal, IMC elevado, distribución de la grasa corporal intraabdominal, síntomas de reflujo nocturno y consumo de tabaco.

Recomendaciones del manejo del esófago de Barrett

Algunas de las pautas de acuerdo con Oedersen et al (2011) no se ha verificado ninguna estrategia de manejo para los pacientes con esófago de Barrett mediante estudios

que demuestren que la estrategia prolonga la vida al prevenir las muertes por cáncer de esófago.

La mayor parte de la evidencia indirecta disponible sugiere que la supresión ácida con los IBP puede reducir el riesgo de cáncer en el esófago de Barrett, y recomendamos que los pacientes de Barrett se traten con un IBP utilizando la dosis necesaria para controlar los síntomas de ERGE y para mantener la curación del reflujo por esofagitis.

No recomendamos de manera rutinaria la monitorización del pH esofágico para verificar que la exposición al ácido esofágico se haya normalizado con la terapia con IBP. También creemos que la cirugía antirreflujo no debe prescribirse únicamente como una estrategia de prevención del cáncer.

Se proponen las diferentes recomendaciones que aporta el Colegio Americano de Gastroenterólogos:

- Los pacientes con esófago de Barrett deben someterse a una endoscopia de vigilancia regular para inspeccionar la mucosa esofágica y obtener muestras de biopsia esofágica. La ERGE debe tratarse antes de la vigilancia para minimizar la confusión en la interpretación de la displasia causada por la inflamación.
- Al igual que todos los pacientes, las personas con esófago de Barrett deben someterse a exámenes de detección para identificar los factores de riesgo cardiovascular para los cuales está indicada la terapia con aspirina.
- La vigilancia en general se debe realizar con endoscopia de luz blanca de alta resolución. El endoscopista debe inspeccionar cuidadosamente la metaplasia de Barrett y debe tomar muestras de biopsia de cualquier área que parezca irregular o sospechosa de neoplasia. EMR también se puede utilizar para muestrear irregularidades visibles de la mucosa.

Además de estas biopsias dirigidas, el endoscopista debe tomar muestras de biopsia de 4 cuadrantes cada 2 cm a lo largo de la metaplasia de Barrett. En los pacientes que se sabe que tienen displasia, las muestras de biopsia de 4 cuadrantes deben tomarse cada 1 cm a lo largo de la metaplasia de Barrett.

- Para los pacientes de Barrett que no tienen displasia, se recomienda la endoscopia de vigilancia cada 3 a 5 años.
- Cuando se detecta la displasia por primera vez, se debe realizar otra endoscopia con un extenso muestreo de biopsia para detectar un cáncer invasivo si hay alguna duda con respecto a la idoneidad del examen inicial. La RME debe realizarse en áreas de irregularidad de la mucosa. Las diapositivas de histología deben ser interpretadas por un patólogo experto (preferiblemente más de 1).
- Para los pacientes con displasia de bajo grado verificada después de una biopsia extensa, se recomienda una endoscopia de vigilancia a intervalos de 6 a 12 meses. La terapia de erradicación endoscópica también es una opción aceptable para pacientes seleccionados con displasia de bajo grado.
- Para los pacientes con displasia de alto grado que no tienen evidencia de invasión submucosa después de la RME de cualquier irregularidad de la mucosa, la terapia de erradicación endoscópica generalmente es el tratamiento de elección.

Tratamiento

Este apartado se discute en el capítulo IV.

CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO

Método

Para el presente estudio se seleccionaron un total de 18 artículos, 17 en idioma inglés y 1 en español, entre el periodo del 2009 al 2019, no se consideraron artículos en otros idiomas. Las temáticas de los artículos son sobre el diagnóstico y tratamiento actual de la enfermedad por reflujo gastroesofágico. Se seleccionó solamente investigaciones realizadas con pacientes adultos, tanto hombres como mujeres, quedan fuera otras etapas de desarrollo e investigaciones con animales. Para cumplir con otros criterios no se consideraron investigaciones de pacientes con tratamiento quirúrgico para la enfermedad por reflujo gastroesofágico ya que la investigación se basa sobre el manejo terapéutico del reflujo gastroesofágico y analizar cuál es el adecuado manejo terapéutico de este, así como sus resultados. Todos los artículos seleccionados son de América, Asia y Europa.

Fuentes de Información

Para la presente investigación, se utilizarán los siguientes artículos para darle respuesta a la pregunta del siguiente estudio, los cuales son los siguientes:

Tabla 1.

Datos del artículo	Descripción
1995. Vigneri S, Termini R, Leandro G,	Los participantes se estratificaron según su grado

<p>Badalamenti S, Pantalena M, Savarino V, Di Mario F, Battaglia G, Mela GS, Pilotto A, et al. A comparison of five maintenance therapies for reflux esophagitis. Italia.</p>	<p>inicial de esofagitis y se asignaron al azar a 12 meses de tratamiento con uno de los siguientes: cisaprida (10 mg tres veces al día), ranitidina (150 mg tres veces al día), omeprazol (20 mg por día), ranitidina más cisaprida (10 mg tres veces al día), u omeprazol más cisaprida. La endoscopia se repitió después de 6 y 12 meses de tratamiento; Los endoscopistas fueron cegados a las asignaciones de tratamiento. La remisión se definió como la ausencia de lesiones esofágicas en la endoscopia de seguimiento programada o no programada.</p> <p>Para el tratamiento de mantenimiento de la esofagitis por reflujo, el omeprazol solo o en combinación con cisaprida es más efectivo que la ranitidina sola o la cisaprida sola, y la combinación de omeprazol y cisaprida es más efectiva que la ranitidina más cisaprida. Para el tratamiento de mantenimiento de la esofagitis por reflujo, el omeprazol solo o en combinación con cisaprida es más efectivo que la ranitidina sola o la cisaprida sola, y la combinación de omeprazol y cisaprida es más efectiva que la ranitidina más cisaprida.</p>
<p>2009. Peura DA, Freston JW, Haber MM, Kovacs</p>	<p>En un estudio que evaluó la eficacia y seguridad</p>

<p>TO, Hunt B, Atkinson S. Lansoprazole for long-term maintenance therapy of erosive esophagitis: double-blind comparison with ranitidine. Estados Unidos.</p>	<p>de lansoprazol para prevenir la recaída de la esofagitis erosiva, 206 de 241 pacientes se curaron después de un tratamiento abierto con lansoprazol 30 mg una vez al día durante 8 semanas y recibieron tratamiento de mantenimiento doble ciego con lansoprazol 15 mg una vez al día o Ranitidina 150 mg dos veces al día por hasta 1 año.</p> <p>Ambos tratamientos fueron bien tolerados y no ocurrieron eventos inesperados. La terapia diaria con lansoprazol para prevenir la recaída de la Esofagitis erosiva es eficaz, bien tolerada y superior a la ranitidina en el mantenimiento de la curación y el alivio de los síntomas.</p>
<p>2011. Aslam M, Slaughter JC, Goutte M, Garrett CG, Hagaman D, Vaezi MF. Nonlinear relationship between body mass index and esophageal acid exposure in the extraesophageal manifestations of reflux. Estados Unidos.</p>	<p>Se cree que la obesidad es un factor etiológico importante en la enfermedad por reflujo gastroesofágico. Sin embargo, no está claro cómo la obesidad podría afectar la exposición al ácido esofágico en pacientes con manifestaciones extraesofágicas de reflujo. Se realizó un estudio transversal de 223 pacientes con síntomas extraesofágicos sospechosos de estar relacionados con el reflujo.</p>
<p>2011. Tsuzuki T, Okada H, Kawahara Y, Takenaka R, Nasu J, Ishioka H, Fujiwara A,</p>	<p>Los pacientes que tuvieron acidez estomacal dos veces a la semana o más fueron tratados con 20</p>

<p>Yoshinaga F, Yamamoto K. Proton pump inhibitor step-down therapy for GERD: a multi-center study in Japan. Japón</p>	<p>mg de omeprazol (OPZ) una vez al día durante 8 semanas como terapia inicial (estudio 1). Los pacientes cuya acidez se redujo a una vez por semana o menos al final de la terapia inicial se inscribieron en el estudio 2 y se trataron con 10 mg de OPZ como terapia de mantenimiento durante 6 meses adicionales (estudio 2).</p>
<p>2012. Eherer AJ, Netolitzky F, Högenauer C, Puschnig G, Hinterleitner TA, Scheidl S, Kraxner W, Krejs GJ, Hoffmann KM. Positive effect of abdominal breathing exercise on gastroesophageal reflux disease: a randomized controlled study. Estados Unidos.</p>	<p>Se realizó un estudio prospectivo aleatorizado controlado. Se incluyeron pacientes con ERGE no erosiva o esofagitis curada sin hernia grande y / o cirugía previa. Los pacientes fueron asignados al azar y asignados al programa de entrenamiento de respiración activa o a un grupo de control. Se demuestra que el entrenamiento activo del diafragma mediante ejercicio respiratorio puede mejorar la ERGE según lo evaluado por la medición de pH, las puntuaciones de calidad de vida y el uso de PPI. Esta intervención de estilo de vida no farmacológica podría ayudar a reducir la carga de la enfermedad de GERD.</p>
<p>2013. Bredenoord, A.J., Pandolfino, J.E., Smout, A. Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico. Estados Unidos y Holanda.</p>	<p>En este artículo se explica la fisiopatología del reflujo gastroesofágico, así como su diagnóstico y la variedad de métodos que se pueden emplear para llegar al trasfondo de esta patología.</p>
<p>2013. Chiu CT, Hsu CM, Wang CC, Chang JJ,</p>	<p>En este estudio paralelo, doble ciego de 4</p>

<p>Sung CM, Lin CJ, Chen LW, Su MY, Chen TH. Randomised clinical trial: sodium alginate oral suspension is non-inferior to omeprazole in the treatment of patients with non-erosive gastroesophageal disease. Estados Unidos.</p>	<p>semanas, 195 sujetos con ERGE no erosiva fueron asignados al azar a uno de dos grupos de tratamiento: suspensión de alginato de sodio 20 ml tres veces al día y 20 mg de omeprazol una vez al día. El criterio de valoración principal de eficacia fue el porcentaje de pacientes que lograron un alivio adecuado de la acidez estomacal o la regurgitación en el día 28 evaluado por el diario del paciente.</p> <p>El estudio mostró que el alginato de sodio era tan eficaz como el omeprazol para el alivio sintomático en pacientes con enfermedad por reflujo no erosivo.</p>
<p>2013. Dutta, U., Moayyedi, P. Management of reflux-related symptoms. Canadá.</p>	<p>La enfermedad por reflujo gastroesofágico se desarrolla cuando el reflujo de los contenidos gástricos hacia el esófago resulta molesto con síntomas y/o complicaciones. El reflujo contiene predominantemente ácido que causa lesiones tisulares en el esófago y sitios extraesofágico. Es uno de los diagnósticos gastrointestinales más frecuentes del mundo.</p>
<p>2013. Ness-Jensen E, Lindam A, Lagergren J, Hveem K. Weight loss and reduction in gastroesophageal reflux. A prospective population-based cohort study: the HUNT study.</p>	<p>El estudio fue parte del estudio de salud Nord-Trøndelag (el estudio HUNT), un estudio de cohorte prospectivo basado en la población realizado en el condado de Nord-Trøndelag,</p>

<p>Noruega.</p>	<p>Noruega. Todos los residentes del condado a partir de los 20 años de edad fueron invitados. En 1995-1997 (HUNT 2) y 2006-2009 (HUNT 3), 58,869 y 44,997 individuos, respectivamente, respondieron a un cuestionario sobre acidez estomacal y regurgitación ácida.</p>
<p>2013. Rohof WO, Bennink RJ, Smout AJ, Thomas E, Boeckxstaens GE. An alginate-antacid formulation localizes to the acid pocket to reduce acid reflux in patients with gastroesophageal reflux disease.</p>	<p>Se ha informado que las balsas de alginato se forman en la bolsa de ácido, un grupo de ácido sin búfer que flota sobre el alimento ingerido y causa reflujo ácido posprandial. estudió la ubicación de una formulación de alginato en relación con la bolsa de ácido y los efectos correspondientes sobre los parámetros de reflujo y la posición de la bolsa de ácido en pacientes con enfermedad de reflujo gastroesofágico.</p> <p>Se escogieron aleatoriamente pacientes con ERGE sintomática y hernias hiatales grandes a los grupos que recibieron alginato o un antiácido luego de una comida.</p> <p>En un estudio de 16 pacientes con ERGE, se observó que la balsa antiácida de alginato se localiza en la bolsa de ácido posprandial y la desplaza debajo del diafragma para reducir el reflujo de ácido postprandial. Estos hallazgos indican la importancia de la bolsa de ácido en la</p>

	patogénesis de la ERGE y establecen que el alginato-antiácido es una terapia adecuada para el reflujo de ácido posprandial.
2013. Sigterman KE, van Pinxteren B, Bonis PA, Lau J, Numans ME. Short-term treatment with proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease. Estados Unidos.	Es un estudio de revisión bibliográfica. Se buscó en MEDLINE (enero de 1966 a noviembre de 2011), EMBASE (enero de 1988 a noviembre de 2011) y EBMR en noviembre de 2011. Los IBP son más efectivos que los Antihistamínicos H2 para aliviar la acidez estomacal en pacientes con ERGE que reciben tratamiento empírico y en pacientes con enfermedad erosiva, aunque la magnitud del beneficio es mayor para los tratados empíricamente.
2014. Fass, R., Talley, NJ., Grover, S. Approach to refractory gastroesophageal reflux disease in adults. Estados Unidos.	Es una recopilación bibliográfica sobre el manejo de la ERGE resistente a la farmacoterapia habitual.
2014. Ness-Jensen E, Lindam A, Lagergren J, Hveem K. Tobacco smoking cessation and improved gastroesophageal reflux: a prospective population-based cohort study: the HUNT study. Estados Unidos	El estudio incluyó a 29,610 individuos (61% de tasa de respuesta) que informaron si tenían acidez estomacal o regurgitación ácida. La asociación entre el abandono del tabaco y la mejora De la ERGE. El abandono del hábito de fumar tabaco se asoció con una mejoría en la ERGE grave solo en individuos con IMC normal que utiliza medicamentos antirreflujo al menos

	semanalmente, pero no en otros individuos con ERGE.
2014. Zamora, Z. Reflujo gastroesofágico, características generales y modelos experimentales. Cuba.	Se realizó este estudio con el objetivo de abordar los principales aspectos de la enfermedad por reflujo gastroesofágico, así como su prevalencia, factores de riesgo, fisiopatología y su diagnóstico.
2016. Ness-Jensen E, Hveem K, El-Serag H, Lagergren J. Lifestyle Intervention in Gastroesophageal Reflux Disease. Estados Unidos.	Las búsquedas bibliográficas se realizaron en PubMed (desde 1946), EMBASE (desde 1980) y la Biblioteca Cochrane (sin fecha de inicio) hasta el 1 de octubre de 2014. Metanálisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos aleatorios (ECA) y estudios observacionales prospectivos se incluyeron. Como conclusión de la revisión bibliográfica se recomienda la pérdida de peso y el abandono del hábito de fumar deben recomendarse a los pacientes con ERGE que son obesos y fuman, respectivamente. Evitar las comidas de la noche y la elevación de la cabecera de la cama es efectivo en la ERGE nocturna.
2017. Chiba N, De Gara CJ, Wilkinson JM, Hunt RH. Speed of healing and symptom relief in grade II to IV gastroesophageal reflux disease: A meta-analysis. Estados Unidos.	Una curva de tiempo de alivio de los síntomas durante 8 semanas para un PPI o H2RA corregido para pacientes sin acidez estomacal al inicio del estudio. Más pacientes tratados con un IBP durante 2 semanas fueron asintomáticos en comparación con los tratados

	con un H2RA, incluso después de una duración mucho más prolongada del tratamiento con el H2RA.
2017. Wolfe, M., Feldman, M. Proton pump inhibitors: Overview of use and adverse effects in the treatment of acid related disorders. Estados Unidos.	Esta revisión bibliográfica se explora el uso de los IBP y su superioridad sobre los antihistamínicos tipo H2 como la famotidina y la ranitidina.
2019. Kahrilas, Peter J. Medical management of gastroesophageal reflux disease in adults. Estados Unidos.	Es una revisión bibliográfica sobre los principales manejos tanto farmacológicos como no farmacológicos de la ERGE en adultos.

Fuente: Elaboración propia.

Categoría de Análisis

Las unidades de análisis para el presente estudio son cuatro. Se considera el manejo farmacológico del reflujo gastroesofágico, manejo no farmacológico del reflujo gastroesofágico, el efecto farmacológico de los inhibidores de bomba de protones y el efecto farmacológico de los antagonistas de los liberadores de histamina, se hace el análisis correspondiente con base a la información obtenida.

- **Manejo farmacológico del reflujo gastroesofágico:** Es aquel manejo, en el cual, su base de tratamiento es mediante el empleo de fármacos, para curar, prevenir, aliviar o diagnosticar enfermedades físicas o trastornos psíquicos (Betés del Toro. 2008).

- **Manejo no farmacológico del reflujo gastroesofágico:** Es aquel manejo, en el cual, su base de tratamiento implica en el no emplear fármacos para la curación, prevención, alivio o diagnóstico de enfermedades físicas o trastornos psíquicos; por lo anterior, el manejo no farmacológico se debe a modificaciones en el estilo de vida junto con recomendaciones dietéticas que deben individualizarse para cada paciente (Huerta-Iga. 2015). Se toman en cuenta algunas intervenciones en el estilo de vida como dormir en decúbito dorsal izquierdo y la implementación del ejercicio para disminuir el sobrepeso y la obesidad, así como cambios dietéticos en alimentos que propicien el incremento de acidez a nivel estomacal como el café, el chocolate, los cítricos, entre otros.
- **Efecto farmacológico de los inhibidores de bomba de protones:** Es el mecanismo por el cual actúan los inhibidores de bomba de protones en el organismo humano, donde estos son profármacos que requieren ácido para su medio de activación, únicamente presente en el canalículo secretor de la célula parietal, inhibiendo la bomba de H^+/K^+ ATPasa de forma irreversible e inhibiendo a su vez la secreción ácida gástrica; además, se administran en una dosis única por día, antes del desayuno, o dos veces al día, antes del desayuno y de la cena. Son fármacos seguros que no requieren ajuste de dosis en circunstancias en las que su aclaramiento se ve reducido y constituyen el tratamiento de elección para la mayoría de las enfermedades relacionadas con el ácido (Velásquez et al. 2012).

- **Efecto farmacológico de los antagonistas de los liberadores de histamina:** Es el mecanismo por el cual actúan los antagonistas de los liberadores de histamina, donde estos, inhiben la secreción ácida gástrica mediante un bloqueo competitivo y reversible de los receptores H₂ de histamina localizados en la membrana basolateral de la célula parietal, y que tras su unión impiden que la histamina se una a su receptor, con lo que inhiben también, de forma parcial, la secreción estimulada por la gastrina y la acetilcolina, puesto que la histamina participa en el efecto estimulante de estos secretogogos (Velásquez et al. 2012).

CAPÍTULO IV: ANÁLISIS Y RESULTADOS

Generalidades del tratamiento de la ERGE

De acuerdo con Ritcher (2016), el fundamento de la terapia para la ERGE depende de una definición cuidadosa de objetivos específicos. En pacientes sin esofagitis, los objetivos terapéuticos son aliviar los síntomas de reflujo y prevenir las recaídas sintomáticas frecuentes. En los pacientes con esofagitis, los objetivos son aliviar los síntomas y curar la esofagitis, a la vez que se previenen recaídas y complicaciones. (p 733).

Manejo inicial de la ERGE

De acuerdo con el artículo de Tratamiento de Enfermedad de Reflujo Gastroesofágico de Talley. et al (2016), “la frecuencia y severidad de los síntomas pueden guiar el manejo de la ERGE. Los síntomas se consideran leves o moderados / graves en función de si afectan la calidad de vida. Los síntomas pueden ser intermitentes (menos de dos episodios por semana) o frecuentes (dos o más episodios por semana).”

Generalidades del tratamiento de la ERGE

De acuerdo con Ritcher (2016), el fundamento de la terapia para la ERGE depende de una definición cuidadosa de objetivos específicos. En pacientes sin esofagitis, los objetivos terapéuticos son aliviar los síntomas de reflujo y prevenir las recaídas sintomáticas frecuentes. En los pacientes con esofagitis, los objetivos son aliviar los síntomas y curar la esofagitis, a la vez que se previenen recaídas y complicaciones. (p 733)

Tratamiento farmacológico de la enfermedad de reflujo gastroesofágico

Estos medicamentos se usan para tratar los síntomas leves e infrecuentes de la acidez estomacal provocados por indiscreciones en el estilo de vida.

Terapias sin prescripción médica.

Antiácidos.

Los antiácidos pueden neutralizar el ácido gástrico y reducir el suministro de ácido al duodeno. Los siguientes son mecanismos hipotéticos para las acciones de los antiácidos independientes del ácido; sin embargo, no está claro cuál de estas acciones, si las hay, facilita la curación de la úlcera péptica.

De acuerdo con el artículo de revisión Generalidades del tratamiento antiulceroso de Nimibish et al. (2019), se revisa el mecanismo de acción de los antiácidos, el hidróxido de aluminio se une a los factores de crecimiento y mejora su unión a las úlceras experimentales, posiblemente sirviendo para administrar los factores de crecimiento a la mucosa lesionada, promueven la angiogénesis en la mucosa lesionada. se unen a los ácidos biliares y también inhiben la actividad péptica, se sabe que los metales pesados suprimen, pero generalmente no erradican, la H. pylori.

De acuerdo con Friedechser (2016), En la gran mayoría de las acidez estomacal no son visibles porque se automedican y no buscan ayuda profesional; los médicos solo ven a aquellos que típicamente se presentan con síntomas severos o complicaciones de reflujo. Como los antiácidos no previenen la GERD, su función se limita al uso intermitente (a demanda) para aliviar los síntomas leves de la GERD que ocurren menos de una vez por semana. (p1)

Los antiácidos generalmente contienen una combinación de trisilicato de magnesio, hidróxido de aluminio o carbonato de calcio, que neutralizan el pH gástrico, lo que disminuye la exposición de la mucosa esofágica al ácido gástrico durante los episodios de reflujo. Los antiácidos comienzan a aliviar la acidez estomacal en cinco minutos, pero tienen un efecto de corta duración de 30 a 60 minutos. (p1)

Entre los efectos adversos se logran encontrar de acuerdo a lo revisado por Vakil et al. (2019), los efectos secundarios de los antiácidos dependen de la cantidad consumida y la duración de la terapia. Los antiácidos que contienen magnesio causan diarrea e hipermagnesemia; este último solo cobra importancia en pacientes con insuficiencia renal, la ingestión de grandes cantidades de calcio y álcali absorbible, particularmente carbonato de calcio, puede conducir a hipercalcemia, alcalosis y lesión renal aguda o crónica, una constelación conocida como el síndrome de la leche y álcali.

Agentes de superficie.

De acuerdo con Kahrilas et al. (2019), el sucralfato (sulfato de aluminio y sacarosa), un agente de la superficie, se adhiere a la superficie de la mucosa, promueve la curación y protege de la lesión péptica por mecanismos que no se comprenden completamente. Sin embargo, dada la corta duración de la acción y la eficacia limitada en comparación con los IBP, el uso de sucralfato se limita al manejo de la ERGE en el embarazo. (p.5)

El alginato de sodio es un polisacárido derivado de algas marinas que forma una goma viscosa que flota dentro del estómago y neutraliza la bolsa de ácido posprandial en el estómago proximal. Los estudios que evalúan la eficacia de los alginatos en los síntomas de ERGE y la exposición al ácido esofágico sugieren que esto puede ser beneficioso, especialmente para

síntomas postprandiales en individuos con enfermedad de reflujo relativamente leve. También se usan como terapia complementaria en pacientes con ERGE refractaria.(p.11)

En el artículo *An alginate-antacid formulation localizes to the acid pocket to reduce acid reflux in patients with gastroesophageal reflux disease* de Rohof et al. (2013), se ha informado que las balsas de alginato se forman en la bolsa de ácido, un grupo de ácido sin búfer que flota sobre el alimento ingerido y causa reflujo ácido postprandial. Se estudió la ubicación de una formulación de alginato en relación con la bolsa de ácido y los efectos correspondientes sobre los parámetros de reflujo y la posición de la bolsa de ácido en pacientes con enfermedad de reflujo gastroesofágico. (p142)

En un estudio de 16 pacientes con ERGE, observamos que la balsa de alginato-antiácido se localiza en la bolsa de ácido posprandial y la desplaza debajo del diafragma para reducir el reflujo de ácido posprandial. Estos hallazgos indican la importancia de la bolsa de ácido en la patogénesis de la ERGE y establecen que el alginato y los antiácidos son una terapia adecuada para la sintomatología del reflujo de ácido posprandial.

En el estudio *Randomised clinical trial: sodium alginate oral suspension is non-inferior to omeprazole in the treatment of patients with non-erosive gastroesophageal disease* de Chiu et al (2013), en este estudio paralelo, doble ciego de 4 semanas, 195 sujetos con ERGE no erosiva fueron asignados al azar a uno de dos grupos de tratamiento: suspensión de alginato de sodio 20 ml tres veces al día y 20 mg de omeprazol una vez al día. (p. 156)

El criterio de valoración principal de eficacia fue el porcentaje de pacientes que lograron un alivio adecuado de la acidez estomacal o la regurgitación en el día 28 evaluado por el diario

del paciente. El estudio mostró que el alginato de sodio era tan eficaz como el omeprazol para el alivio sintomático en pacientes con enfermedad por reflujo no erosivo. (p.163)

El alginato y los antiácidos en combinación son la combinación ideal para el tratamiento sintomático de la ERGE, tomando en cuenta la relación con el bolsillo de ácido en su mecanismo de acción y en la fisiopatología de la enfermedad, no así para el tratamiento crónico del mismo.

Procinéticos.

De acuerdo con Ritcher et al (2016), hasta hace poco, 3 medicamentos procinéticos estaban disponibles en los Estados Unidos para tratar la ERGE: betanecol, un agonista colinérgico; la metoclopramida; un antagonista de la dopamina; y cisaprida, agonista del receptor de serotonina (5 HT4) que aumenta la liberación de acetilcolina en el plexo mientérico. (p 113)

Estos medicamentos mejoran los síntomas de reflujo al aumentar la presión de EEI, la depuración ácida o el vaciamiento gástrico. Sin embargo, ninguno altera los espasmos transitorios del EEI y su efectividad disminuye con la gravedad de la enfermedad. (p.113)

Los procinéticos actuales proporcionan un beneficio modesto en el control de la acidez estomacal, particularmente en pacientes con retraso del vaciamiento gástrico, pero tienen una eficacia poco confiable en la curación de la esofagitis, a menos que se combinen con fármacos inhibidores de ácido. (p.114)

Entre los diversos efectos adversos que poseen los procinéticos se encuentran, el betanecol comúnmente causa enrojecimiento, visión borrosa, dolores de cabeza, calambres abdominales y frecuencia urinaria. La metoclopramida, que atraviesa la barrera hematoencefálica, tiene un 20% a 50% de incidencia de fatiga, letargo, ansiedad e inquietud y rara vez causa

temblores, parkinsonismo, distonía o disquinesia tardía, especialmente en pacientes de edad avanzada. (p.114)

Los efectos secundarios pueden reducirse según Beaumont et al. (2016), reduciendo el régimen de dosificación a dos veces al día, tomando una dosis única más grande antes de la cena o antes de acostarse, o usando una tableta de liberación sostenida. (p.11)

Los medicamentos procinéticos generalmente no se recomiendan para el manejo de la ERGE, debido a preocupaciones importantes de seguridad y eficacia limitada. De acuerdo con Galmiche et al. (2015), La cisaprida fue el mejor fármaco procinético de elección para la ERGE, pero se retiró del mercado estadounidense en 2000 debido a informes de graves arritmias cardíacas (taquicardia ventricular, fibrilación ventricular, torsades de pointes y prolongación del intervalo QT), con un paro cardíaco asociado y muertes relacionadas con posibles interacciones con la drogas. (p.93)

En el artículo *A comparison of five maintenance therapies for reflux esophagitis*, de Rosh et al. (2016), trata de la comparación con diferentes pacientes que presentan una esofagitis por enfermedad de reflujo gastroesofágico, en donde se comparan los antihistamínicos tipo dos, IBP y procinéticos como la cisaprida, en donde se demostró que el omeprazol (inhibidor de bomba de protones) fue superior al resto de los fármacos. (p.11)

Como conclusión los procinéticos no se recomiendan como tratamiento de primera para el tratamiento de primera línea de una ERGE, ya que hay fármacos con mayor efectividad y con menor cantidad de efectos adversos.

Antagonistas de los receptores de histamina tipo 2.

De acuerdo con Komatzawa et al (2013), los antagonistas del receptor de histamina 2 (H2RA) disminuyen la secreción de ácido al inhibir el receptor de histamina 2 en la célula parietal gástrica. Sin embargo, el desarrollo de la taquifilaxia dentro de las dos a seis semanas posteriores al inicio de H2RA limita su uso en el manejo de la ERGE. (p.07)

A diferencia de los antiácidos, los H2RA tienen un inicio de acción más lento, alcanzando concentraciones máximas 2,5 horas después de la dosificación, pero una duración de acción significativamente mayor de 4 a 10 horas. Los H2RA también son más efectivos para disminuir la frecuencia y la gravedad de los síntomas de acidez estomacal en comparación con los antiácidos y el placebo. (p.07)

De acuerdo con Kahrilas (2016), los H2RA tienen una eficacia limitada en pacientes con esofagitis erosiva. Si bien las tasas de curación de la mucosa en pacientes con esofagitis erosiva leve son entre un 10 y un 24 por ciento más altas con la terapia con H2RA en comparación con el placebo, las ARH2 no son efectivas en pacientes con esofagitis grave. (p.21)

Las tasas de curación difieren en los ensayos individuales, dependiendo principalmente de la gravedad de la esofagitis tratada: la esofagitis de grado I y II curan en 60% a 90% de los pacientes, mientras que los grados III y IV curan en solo 30% a 50% a pesar de los regímenes de dosis altas.(p.11)

Aunque los IBP son más efectivos que los ARH2, el avance del ácido gástrico nocturno durante la terapia con IBP puede causar síntomas de reflujo en algunos pacientes, aunque los IBP son más efectivos que los ARH2, la penetración del ácido gástrico nocturno mientras se realiza el tratamiento con IBP puede causar síntomas de reflujo en algunos pacientes. Los ARH2

administrados a la hora de acostarse eliminaron este problema con éxito en un estudio, lo que sugiere una nueva indicación para los ARH2 en la era PPI. (p11).

Sin embargo, este estudio utilizó solo una dosis única por la noche y no tuvo en cuenta la tolerancia que frecuentemente se desarrolla a las ARH2 durante semanas o meses.

Esta tolerancia afecta la eficacia de la dosificación crónica nocturna de H2RA para eliminar el avance ácido nocturno. Esta tolerancia afecta la efectividad de la dosificación crónica nocturna de H2RA para eliminar el avance ácido nocturno, pero sugiere un papel útil en los medicamentos según sea necesario en situaciones en las que las indiscreciones del estilo de vida pueden promover las quejas nocturnas. (p.11)

Los H2RA son muy seguros, con una tasa de efectos secundarios de alrededor del 4%, la mayoría de los cuales son menores y reversibles. Las concentraciones séricas de fenitoína, procainamida, teofilina y warfarina son mayores después de la administración de cimetidina y, en menor grado, de ranitidina, mientras que estas interacciones no se informan con los otros 2 H2RA. Los H2RA no inhiben el efecto antiplaquetario del clopidogrel. (p.12)

Inhibidores de bomba de protones.

Según Kahrilas (2019), los IBP deben usarse en pacientes que fracasan con el tratamiento con H2RA dos veces al día y en pacientes con esofagitis erosiva y / o síntomas frecuentes (dos o más episodios por semana) o graves de ERGE que afectan la calidad de vida. (p.5)

Los IBP son los inhibidores más potentes de la secreción de ácido gástrico al unirse de manera irreversible e inhibir la bomba de hidrógeno-potasio (H-K) ATPasa. Los IBP son más

efectivos cuando se toman 30 minutos antes de la primera comida del día porque la cantidad de H-K-ATPasa presente en la célula parietal es mayor después de un ayuno prolongado. (p.31)

Los IBP deben administrarse diariamente en lugar de a pedido, ya que la terapia continua proporciona un mejor control de los síntomas, calidad de vida y mayores tasas de remisión endoscópica. (p.31)

Los IBP a dosis estándar durante ocho semanas alivian los síntomas de ERGE y curan la esofagitis en hasta el 86 por ciento de los pacientes con esofagitis erosiva. No hay diferencias importantes en la eficacia entre los IBP y no hay un aumento constante en la resolución de los síntomas o las tasas de curación de la esofagitis entre diferentes dosis o regímenes de dosificación de la terapia con IBP. (p.32)

Las limitaciones de los PPI incluyen un costo más alto en comparación con los H2RA y los posibles efectos secundarios. Los efectos secundarios asociados con los IBP se discuten por separado. (p.31)

En un estudio *Lansoprazole for long-term maintenance therapy of erosive esophagitis: double-blind comparison with ranitidine* de Sigterman et al.(2016), en un estudio que evaluó la eficacia y seguridad de lansoprazol para prevenir la recaída de la esofagitis erosiva, 206 de 241 pacientes se curaron después de un tratamiento abierto con lansoprazol 30 mg una vez al día durante 8 semanas y recibieron tratamiento de mantenimiento doble ciego con lansoprazol 15 mg una vez al día o Ranitidina 150 mg dos veces al día por hasta 1 año. (p.31)

Ambos tratamientos fueron bien tolerados y no ocurrieron eventos inesperados. La terapia diaria con lansoprazol para prevenir la recaída de la Esofagitis erosiva es eficaz, bien tolerada y superior a la ranitidina en el mantenimiento de la curación y el alivio de los síntomas. (p.32)

En el artículo *A comparison of five maintenance therapies for reflux esophagitis*, Vigneri et al. (2016), luego, los participantes se estratificaron según su grado inicial de esofagitis y se asignaron al azar a 12 meses de tratamiento con uno de los siguientes: cisaprida (10 mg tres veces al día), ranitidina (150 mg tres veces al día), omeprazol (20 mg por día), ranitidina más cisaprida (10 mg tres veces al día), u omeprazol más cisaprida.(p.09)

La endoscopia se repitió después de 6 y 12 meses de tratamiento; Los endoscopistas fueron cegados a las asignaciones de tratamiento. La remisión se definió como la ausencia de lesiones esofágicas en la endoscopia de seguimiento programada o no programada. (p.13)

Para el tratamiento de mantenimiento de la esofagitis por reflujo, el omeprazol solo o en combinación con cisaprida es más efectivo que la ranitidina sola o la cisaprida sola, y la combinación de omeprazol y cisaprida es más efectiva que la ranitidina más cisaprida. Para el tratamiento de mantenimiento de la esofagitis por reflujo, el omeprazol solo o en combinación con cisaprida es más efectivo que la ranitidina sola o la cisaprida sola, y la combinación de omeprazol y cisaprida es más efectiva que la ranitidina más cisaprida. (p.13)

En el artículo *Speed of healing and symptom relief in grade III to IV gastroesophageal reflux disease: A meta-analysis*, Wilkison et al. (2017), se utilizan IBP y antihistamínicos tipo 2 para el tratamiento de ERGE acompañado de esofagitis erosiva estudia la eficiencia de los tratamientos en el proceso curativo de la esofagitis, en un ciclo de 8 semanas. (p.25)

Cuando se compara ambos fármacos el porcentaje de curación y de mayor de efectividad de los IBP sobre los antiH2, y los pacientes tratados con los primeros permanecieron asintomáticos por mayor tiempo que los tratados con antihistamínicos del tipo 2.

De acuerdo con Eubanks et al. (2017), los IBP (omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol y esomeprazol) tienen una eficacia superior en comparación con los ARH2 en función de su capacidad para mantener un pH intragástrico superior a 4 a partir de las 10 a 14 horas diarias en comparación con aproximadamente 6 a 8 horas al día con los ARH2. Los IBP son superiores a los ARH2 en el alivio completo de los síntomas de acidez estomacal en pacientes con ERGE grave, generalmente en 1 a 2 semanas. (p.73)

Se ha demostrado que la terapia PPI en un metanálisis Cochrane de DeVault et al. (2014), es superior a placebo y H2RA en la ERGE no erosiva y para los síntomas de reflujo no diagnosticados en atención primaria, aunque el efecto es de 20% a 30% menor que en pacientes con esofagitis. (p.31)

En la revisión bibliográfica de Management of gastroesophageal reflux disease in adults, de Talley (2016), los estudios control y un gran metanálisis informan la curación completa incluso de la esofagitis ulcerativa grave después de 8 semanas en más del 80% de los pacientes que toman IBP, en comparación con el 51% de los ARH2 y el 28% que recibieron placebo.

En otra revisión reciente de Cochrane, por Grover (2019), IBP fueron superiores a los H2RA en la curación de la esofagitis en 4 a 8 semanas. En pacientes que no se curan inicialmente, la terapia prolongada con la misma dosis o un aumento de la dosis de PPI generalmente produce una curación del 100%.(p.25)

Hasta hace poco, la eficacia terapéutica entre los IBP era similar. Sin embargo, grandes estudios han encontrado que el esomeprazol 40 mg es superior al omeprazol 20 mg y al lansoprazol 30 mg que inhala esofagitis. Haciendo al esomeprazol el IBP ideal para el tratamiento de la ERGE. (p.25)

Oreo estudio por Katz et al. (2017), los enfoques recientes para mejorar la supresión ácida con los IBP incluyen omeprazol de liberación inmediata y dexlansoprazol. El primero contiene omeprazol con recubrimiento no entérico y un antiácido que protege al omeprazol de la degradación ácida en el estómago y permite una rápida absorción. El omeprazol de alivio inmediato se puede administrar con el estómago vacío a la hora de acostarse y proporciona un control más rápido del pH gástrico nocturno y la penetración ácida nocturna que el esomeprazol o el lansoprazol. (p.113)

En el mismo artículo se evalúan los posibles efectos adversos de los IBP son bien tolerados, los dolores de cabeza y la diarrea son los efectos secundarios más comunes. Los niveles de gastrina sérica en ayunas aumentan con todos los IBP, pero las elevaciones generalmente no exceden el rango normal y vuelven a los valores de referencia dentro de 1 a 4 semanas de la interrupción del fármaco. (p.43).

Cambios en la dieta y el estilo de vida

De acuerdo con Kahrilas (2016) en el artículo de revisión “Medical management of esophagogastric reflux”, aunque se han utilizado varias modificaciones en el estilo de vida y la dieta en la práctica clínica, una revisión sistemática de 16 ensayos aleatorios que evaluaron el impacto de estas medidas en la ERGE concluyó que solo la pérdida de peso y la elevación del extremo de la cabecera de la cama mejoraron el pH metrológico esofágico y / o síntomas de ERGE. (p3)

El artículo hace alusión a algunas recomendaciones en cuanto los cambios de dieta y estilo de vida que el autor recomienda, entre los que se encuentran:

- Pérdida de peso para pacientes con ERGE que tienen sobrepeso o han aumentado de peso recientemente.
- Elevación de la cabecera de la cama en individuos con síntomas nocturnos o laríngeos (p. Ej., Tos, ronquera, aclaramiento de la garganta). Esto se puede lograr ya sea colocando bloques de seis a ocho pulgadas debajo de las piernas en la cabecera de la cama o una cuña de espuma de polietileno debajo del colchón. También sugerimos un corolario a esta recomendación: abstenerse de asumir una posición supina después de las comidas y evitar las comidas dos o tres horas antes de acostarse.
- La modificación de la dieta no se recomienda de forma rutinaria en todos los pacientes con ERGE. Sin embargo, sugerimos la eliminación selectiva de los desencadenantes de la dieta (alimentos grasos, cafeína, chocolate, alimentos picantes, alimentos con alto contenido de grasa, bebidas carbonatadas y menta) en pacientes que observan correlación con los síntomas de ERGE y una mejoría de los síntomas con la eliminación.
- Evitar las prendas ajustadas para evitar el aumento de la presión intragástrica y el gradiente de presión gastroesofágica.
- Promoción de la salivación a través de pastillas orales / goma de mascar para neutralizar el ácido a reflujo y aumentar la tasa de depuración del ácido esofágico.
- Evitar el tabaco y el alcohol, ya que ambos reducen la presión del esfínter esofágico inferior y el hábito de fumar también disminuye la salivación.
- Ejercicios de respiración abdominal para fortalecer la barrera antirreflujo del esfínter esofágico inferior.

De acuerdo con el artículo de Aslam et al (2013), “*Nonlinear relationship between body mass index and esophageal acid exposure in the extraesophageal manifestations of reflux*”, se realizó un estudio transversal de 223 pacientes con síntomas extraesofágicos sospechosos de estar relacionados con el reflujo, se cree que la obesidad es un factor etiológico importante en la enfermedad por reflujo gastroesofágico. Sin embargo, no está claro cómo la obesidad podría afectar la exposición al ácido esofágico en pacientes con manifestaciones extraesofágicas de reflujo. (p11)

Los participantes se sometieron a endoscopia y pruebas de pH de 48 horas. El porcentaje de tiempo a un pH inferior a 4 (total, recto y supino) se midió para cada paciente y los datos se compararon con el índice de masa corporal (IMC) correspondiente, como variables continuas y categóricas (normal, 18,5 a <25). sobrepeso, 25 a <30, y obesidad,> 30). El principal factor predictivo de interés fue el IMC; la edad, el sexo, la esofagitis y el estado de la hernia de hiato se consideraron posibles factores de confusión o variables de precisión. (p 11)

Los aumentos en la exposición al ácido esofágico son mayores entre los pacientes con sobrepeso y la meseta en pacientes obesos. Los hallazgos tienen implicaciones para el beneficio de la pérdida de peso en pacientes con sospecha de manifestaciones extraesofágicas de enfermedad por reflujo gastroesofágico. (p11)

Como conclusión en dicho estudio se establece que la pérdida de peso es un factor importante en el tratamiento de la enfermedad de reflujo gastroesofágica y entre mayor sea la circunferencia abdominal mayor el riesgo de padecer enfermedad de reflujo gastroesofágico.

En el estudio de “*Weight loss and reduction in gastroesophageal reflux. A prospective population-based cohort study: the HUNT study*” Aslam et al (2013), es un estudio de cohorte prospectivo basado en la población realizado en el condado de Nord-Trøndelag, Noruega. Todos los residentes del condado a partir de los 20 años de edad fueron invitados. En 1995-1997 (HUNT 2) y 2006-2009 (HUNT 3), 58,869 y 44,997 individuos, respectivamente, respondieron a un cuestionario sobre acidez estomacal y regurgitación ácida. (p134)

La pérdida de peso se asoció de forma dependiente de la dosis tanto con la reducción de la enfermedad de reflujo gastroesofágico como con el aumento del éxito del tratamiento con medicamentos antirreflujo en la población general, el estudio mostró una relación directa entre la obesidad y ERGE, que al disminuir el peso pueden mejorar los síntomas.

En el artículo de *revisión Lifestyle Intervention in Gastroesophageal Reflux Disease*, de Ness et al. (2016), las búsquedas bibliográficas se realizaron en PubMed (desde 1946), EMBASE (desde 1980) y la Biblioteca Cochrane (sin fecha de inicio) hasta el 1 de octubre de 2014. Metanálisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos aleatorios (ECA) y estudios observacionales prospectivos se incluyeron. (p 89)

Como conclusión de la revisión bibliográfica se recomienda la pérdida de peso y el abandono del hábito de fumar deben recomendarse a los pacientes con ERGE que son obesos y fuman, respectivamente. Evitar las comidas de la noche y la elevación de la cabecera de la cama es efectivo en la ERGE nocturna. (p 96)

De acuerdo con Eherer et al. (2013), *Positive effect of abdominal breathing exercise on gastroesophageal reflux disease: a randomized, controlled study*, en donde se realizó un estudio prospectivo aleatorizado controlado. Se incluyeron pacientes con ERGE no erosiva o esofagitis

curada sin hernia grande y / o cirugía previa. Los pacientes fueron asignados al azar y asignados al programa de entrenamiento de respiración activa o a un grupo de control. (p 17)

Se demuestra que el entrenamiento activo del diafragma mediante ejercicio respiratorio puede mejorar la ERGE según lo evaluado por la medición de pH, las puntuaciones de calidad de vida y el uso de PPI. Esta intervención de estilo de vida no farmacológica podría ayudar a reducir la carga de la enfermedad de GERD. (p 21)

En cuanto al tratamiento no farmacológico de la enfermedad de reflujo gastroesofágico, la principal medida que recomiendan las diferentes revisiones bibliográficas es la disminución de peso, ya que la obesidad se ha visto como el principal factor de riesgo para ERGE, cambios en la dieta evitando ciertos alimentos que exacerbaban los episodios de reflujo fueron las medidas no farmacológicas con peso científico.

Los aumentos en la exposición al ácido esofágico son mayores entre los pacientes con sobrepeso y la meseta en pacientes obesos. Los hallazgos tienen implicaciones para el beneficio de la pérdida de peso en pacientes con sospecha de manifestaciones extraesofágicas de enfermedad por reflujo gastroesofágico.

Terapias de mantenimiento de la ERGE

La ERGE puede ser una enfermedad crónica recurrente, especialmente en pacientes con presión baja por EEI, grados graves de esofagitis y síntomas difíciles de controlar, Después de curarse la esofagitis, la recurrencia dentro de los 6 meses posteriores a la interrupción de la medicación ocurre en más del 80% de los pacientes con esofagitis grave y en el 15% a 30% de los pacientes con esofagitis leve.

En el artículo de revisión *Management of reflux-related symptoms* de Dutta et al. (2013), explica que los antagonistas de los receptores anti-H₂ inhiben la secreción de ácido al unirse al receptor de histamina ubicado en la membrana basolateral de la célula parietal cuyos agentes disponibles son la cimetidina, ranitidina, famotidina y nizatidina. (p.392)

Expresa que expresa que los Anti-H₂ en dosis apropiadas siempre ha demostrado tener un mejor alivio de los síntomas y curación de la mucosa que el placebo. Los resultados combinados de los ensayos clínicos han demostrado una eficacia del 50 al 75% en reducción de síntomas y cicatrización de la mucosa. (p.392)

Pero, a su vez, los Anti-H₂ tienen tasas de respuesta más altas en esofagitis grado I-II (80%) en contraste con solo 30-50% en aquellos con esofagitis de grado III-IV. Un metaanálisis encontró que la terapia con Anti-H₂ fue superior al placebo en la curación de la esofagitis, pero fue menos efectiva que la terapia con IBP. (p.392)

Dutta et al. (2013) menciona que los inhibidores de la bomba de protones son la clase más efectiva de medicamentos para la supresión del ácido y son la piedra angular en la terapia de la enfermedad por reflujo gastroesofágico, proporcionando alivio de los síntomas, promueven la curación de la mucosa, así como prevenir complicaciones a largo plazo. (p.392)

A su vez, explica que los inhibidores de la bomba de protones actúan sobre la enzima H⁺ / K⁺ ATPasa ubicada en la membrana apical de la célula parietal gástrica, actuando de este modo en la vía común final de la secreción de ácido. Menciona que los profármacos tradicionales de los IBP son lansoprazol, pantoprazol y rabeprazole, que se activan por conversión a la forma de sulfenamida en el ambiente ácido del canalículo secretor.

También, es este artículo de revisión, Dutta et al. (2013) expresa que los IBP después de las ocho semanas iniciales de terapia, la interrupción de la IBP puede provocar una recaída sintomática y que la terapia de mantenimiento con IBP/ Anti-H2 puede ser necesaria según la gravedad de los síntomas.

Como conclusión en dicho estudio se establece que después de las ocho semanas iniciales de terapia, la interrupción de la IBP puede provocar una recaída sintomática. La terapia de mantenimiento con IBP / Anti-H2 puede ser necesaria según la gravedad de los síntomas, mencionando que los síntomas de esofagitis, enfermedad por reflujo no erosiva y síntomas extraesofágicos, son más propensos a recaer y requieren tratamiento de mantenimiento, donde debe ser preferiblemente con la dosis más baja de IBP para minimizar resultados adversos a largo plazo.

Las revisiones Cochrane han identificado la superioridad de los IBP sobre los ARH2 en el mantenimiento de la remisión de la esofagitis en un período de 6 a 12 meses. Entre los 10 ensayos aleatorios, la tasa de recaída para la esofagitis fue de 22% en los IBP versus 58% con ARH2.

La FDA ha aprobado todos los IBP, a veces con la mitad de la dosis aguda, para el tratamiento de mantenimiento, pero solo 150 mg de ranitidina dos veces al día entre los ARH2 tiene indicaciones de mantenimiento para esofagitis leve.

Si bien los IBP ofrecen el mejor alivio de los síntomas y la curación de la esofagitis, a muchos pacientes le va bien a largo plazo con menos tratamientos después de haber aliviado inicialmente sus quejas con los IBP. Utilizando este "enfoque de reducción", un estudio de

Veterans Affairs informó que el 58% de los 71 pacientes con IBP crónicos podrían cambiar a H2RA o tomar medicamentos completamente.

La edad más temprana y los síntomas de acidez estomacal severos predijeron un requisito de IBP. En general, este enfoque ahorró dinero para el sistema de atención médica. Un estudio similar realizado por los mismos investigadores encontró que el 80% de los pacientes que usaban IBP de dosis múltiples podían reducirse a IBP de dosis única, sin síntomas durante 6 meses, con un ahorro considerable de costos

Estudios recientes confirman que la supresión crónica de ácido puede estar asociada con un mayor riesgo de neumonías adquiridas en la comunidad. Asimismo, las revisiones sistemáticas y los metanálisis encontraron un mayor riesgo de infecciones entéricas (*Salmonella*, *Campylobacter* y *Clostridium difficile*) y espontáneas peritonitis bacteriana. El uso crónico de los IBP puede afectar la absorción de calcio, vitamina B12, magnesio y hierro.

Se ha sugerido que, si los IBP causan osteoporosis, pueden interferir con la absorción de calcio insoluble o posiblemente inhibir el sistema de transporte de protones osteoclasticos, lo que podría reducir la reabsorción ósea.

Los IBP podrían retardar la absorción de vitamina B12 al disminuir acidez gástrica, que reduce la liberación de cobalamina a partir de proteínas de la dieta, lo que aumenta el consumo luminal de cobalamina.

Más recientemente, una serie de informes de casos (<50 casos) asocian la hipomagnesemia con el uso prolongado de IBP. Los síntomas fueron graves y requirieron hospitalización; algunos eran resistentes a la reposición de magnesio, pero todos se corrigieron con la interrupción de los IBP; varios casos recayeron cuando se reiniciaron los IBP. El

mecanismo para esta pérdida de magnesio es desconocido; No hubo una fuente identificable de insuficiencia renal o gastrointestinal.

Aumentó con la obligación de todos los médicos de prescribir IBP solo para indicaciones apropiadas, minimizar el uso de IBP dos veces al día cuando la terapia una vez al día será suficiente y estar atentos al uso continuo a largo plazo de los IBP, sustituyendo el tratamiento a demanda por Pacientes con ERGE sin complicaciones sintomática.

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

De acuerdo con el objetivo general del trabajo que consiste en analizar el adecuado manejo terapéutico del reflujo gastroesofágico en pacientes adultos, en la presente revisión bibliográfica se establece que el adecuado manejo de la ERGE, va a depender del grado de agresividad que presente la enfermedad, el primer manejo adecuado es un cambio en el estilo de vida para una enfermedad de reflujo leve.

En cuanto al primer objetivo que es determinar el manejo farmacológico de reflujo gastroesofágico más utilizado, el tratamiento de primera línea son los IBP y se pueden utilizar cuando se presente con lesiones como una esofagitis con reflujo, donde estará indicado un inhibidor de bomba de protones por al menos ocho semanas.

Se pueden utilizar antiácidos como el hidróxido de aluminio para el alivio sintomático e instantáneo ya que presenta el mismo nivel de mejoría que un inhibidor de la bomba de protones. Con anterioridad se utilizaban fármacos proquinéticos para el tratamiento de la ERGE, sin embargo, debido a su inferioridad sobre los inhibidores de bomba en el tratamiento a largo plazo y la gran cantidad de efectos adversos que presentan, se utiliza solo en casos seleccionados.

En el segundo objetivo específico de evidenciar si el manejo no farmacológico interviene en la terapéutica del reflujo, en la totalidad de los artículos revisados se expone que los únicos dos factores que permiten una curación absoluta de la ERGE es una mayor altitud en la cabecera de la cama y la disminución del peso; asociado con el aumento de la presión intraabdominal que ejerce sobre el EEI.

También hay otras prácticas conductuales que podrían llevar a una mejoría de la enfermedad, pero no a su curación como lo es, no dormir justo luego de ingerir alimentos, no

comer comidas irritantes como lo es el chile o el café ya que estas relajan el musculo liso del EEI y hasta técnicas para el tono del diafragma, mediante ejercicios de respiración han sido estudiados como parte de un tratamiento para el alivio de los síntomas y prevenir exacerbaciones de la enfermedad no para su curación.

Generalmente se recomienda los cambios en el estilo de vida a todos aquellos pacientes que presentan una ERGE con síntomas leves y con posibles estilos de vida como factores fisiopatológicos de su condición, muchas veces acompañado del manejo farmacológico.

De forma escalonada se debe iniciar con los cambios en los estilos de vida sobretodo la disminución de peso por las implicaciones que tiene un aumento de la circunferencia abdominal sobre la fisiopatología de la ERGE, se pueden utilizar antiácidos para el alivio sintomático y para el tratamiento de forma crónica se utilizan los inhibidores de la bomba de protones.

Por último, en el tercer objetivo específico es comparar el efecto farmacológico de los inhibidores de bomba de protones (IBP) y los antagonistas de los liberadores de histamina (Anti-H2) en el manejo del reflujo gastroesofágico. El tema de cuál es el mejor antisecretor en el tratamiento de la ERGE, en la totalidad de los estudios realizados se demuestra que los Inhibidores de la bomba de protones son los ideales sobre los antihistamínicos de los receptores tipos 2.

Características como una mayor duración en su efecto antisecretor, una mayor tasa de curación en lesiones como lo son las esofagitis del tipo erosiva y menor riesgo de taquifilaxia comparándose con los antiH2 hacen a los IBP el tratamiento “gold standard” de la ERGE.

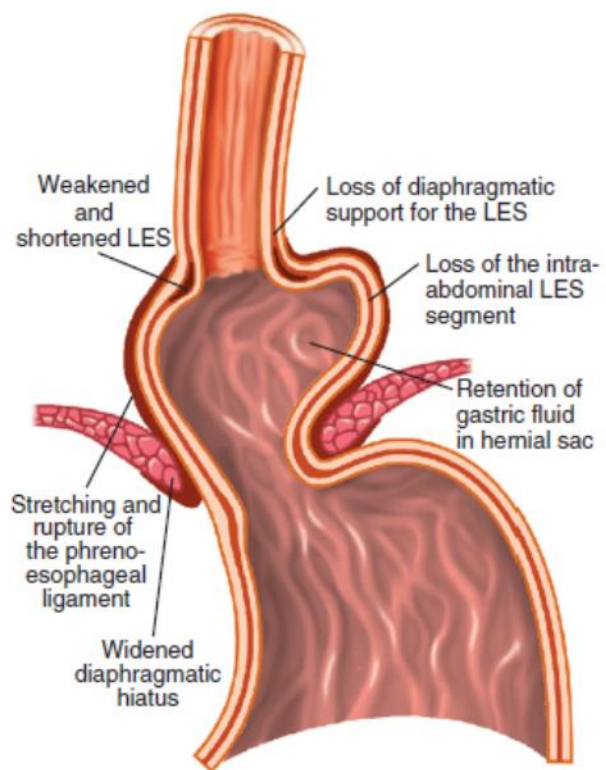
Recomendaciones

1. Se recomienda al Colegio de Médicos y Cirujanos de Costa Rica, que impartan y capaciten a los médicos generales en el tema sobre el abordaje en pacientes con la enfermedad de reflujo gastroesofágico.
2. Se recomienda a las Universidades encargadas en la enseñanza de la medicina, en los diferentes cursos, tanto clínicos como farmacológicos, se den los nuevos tratamientos y diagnósticos en la enfermedad por reflujo gastroesofágico.
3. Se recomienda al Colegio de Farmacéuticos de Costa Rica, para que oriente a su personal sobre los diferentes tratamientos y actualización de la enfermedad por reflujo gastroesofágico.
4. Se recomienda realizar mayores investigaciones sobre el tema en el ámbito nacional ya que se encontró poco material a nivel nacional.
5. Se recomienda que este trabajo, sirva como base para futuras investigaciones sobre la enfermedad por reflujo gastroesofágico en Costa Rica.

APÉNDICES

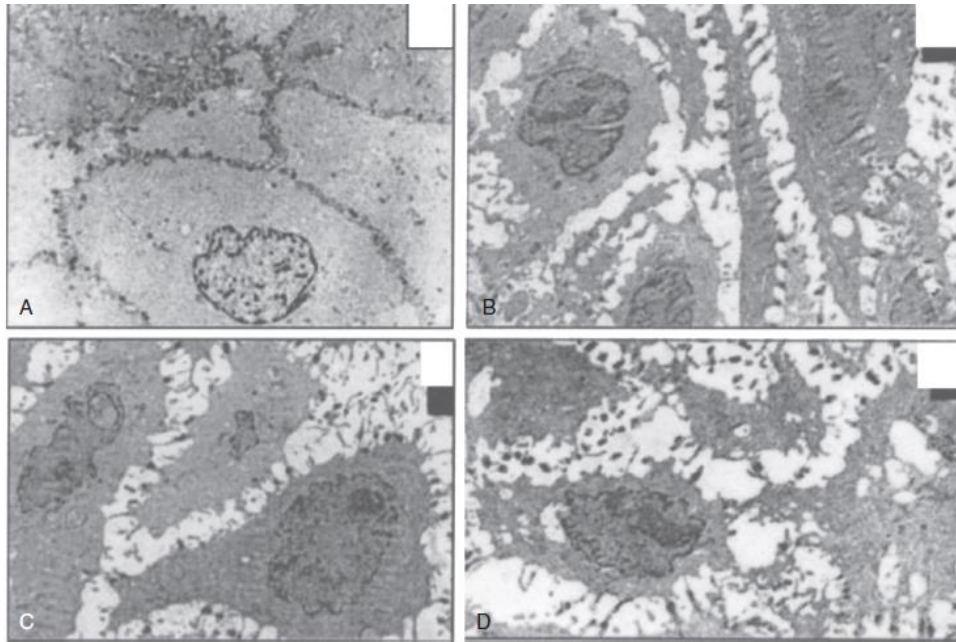
Imágenes

Imagen 1. Imagen de Hernia Hiatal y su relación con ERGE



Feldman et al. (2016) p.1080

Figura 2.



Friedman et al. (2016), p.1190

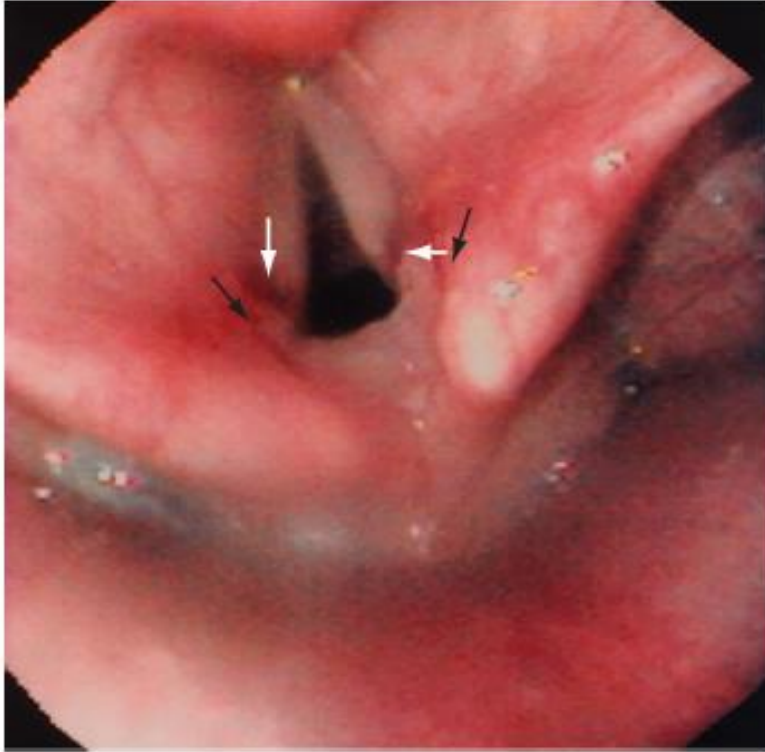


Figura 3. Laringitis por reflujo gastroesofágico

Fieldman et al. (2016), p.1021

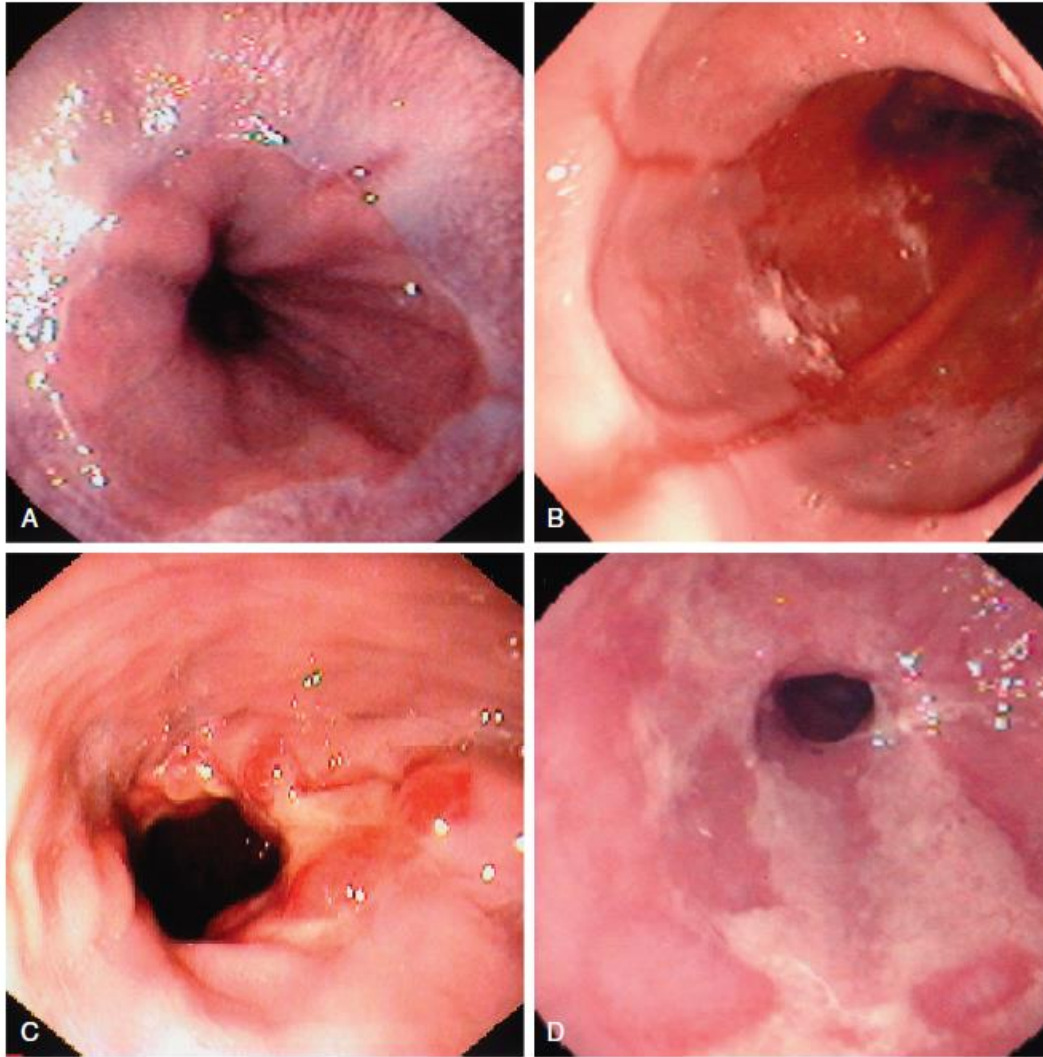


Figura 4. Fotografías endoscópicas de los 4 grados de esofagitis según la clasificación de Los Ángeles

Ritcher et al. (2016), p739.

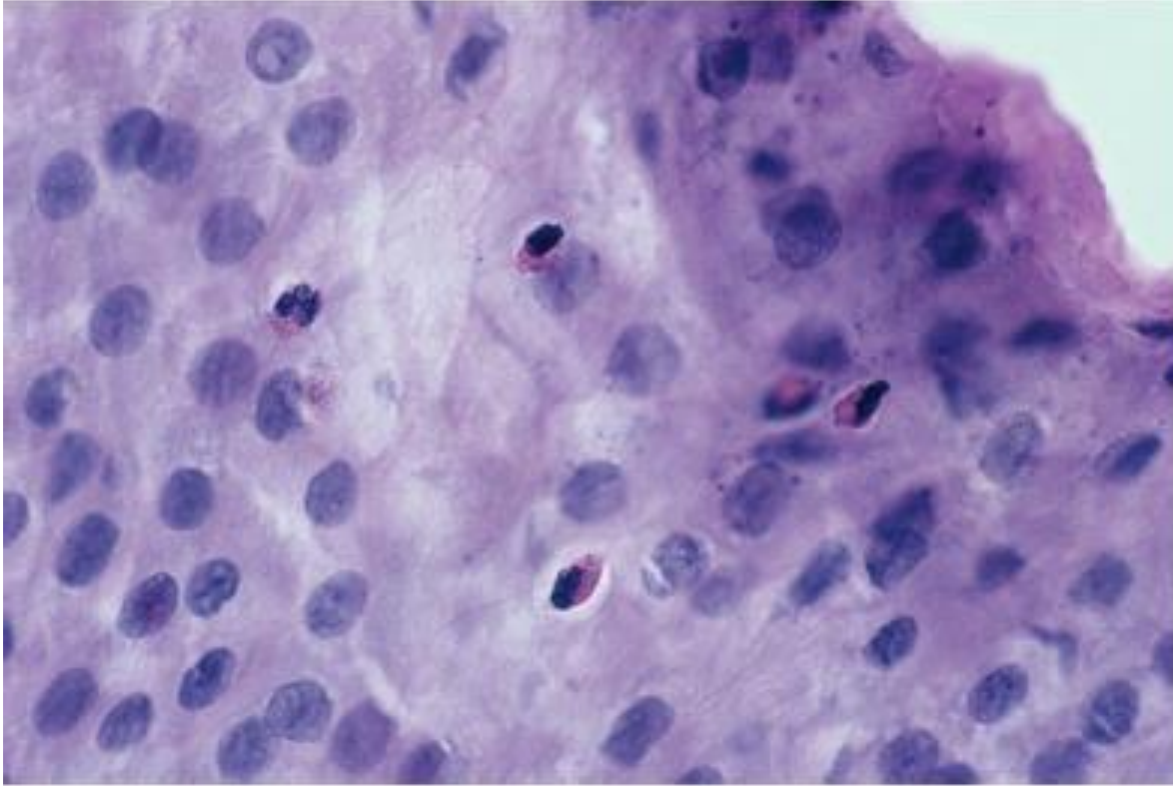


Figura.5 Histopatología de la ERGE. Células inflamatorias (eosinófilos y neutrófilos) entre el tejido escamoso del esófago. Lee et al. (2016), p744.

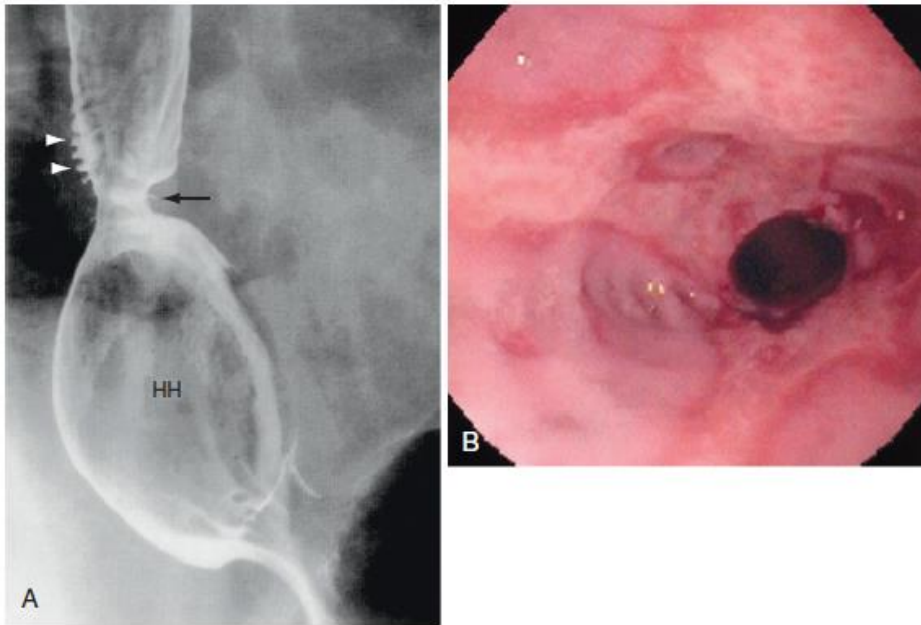


Figura 6. Clásica estenosis esofágica demostrada por un esofagograma de bario y por una endoscopia. La flecha negra demuestra lo que es un pseudodivertículo.

Peery et al. (2016). p.112

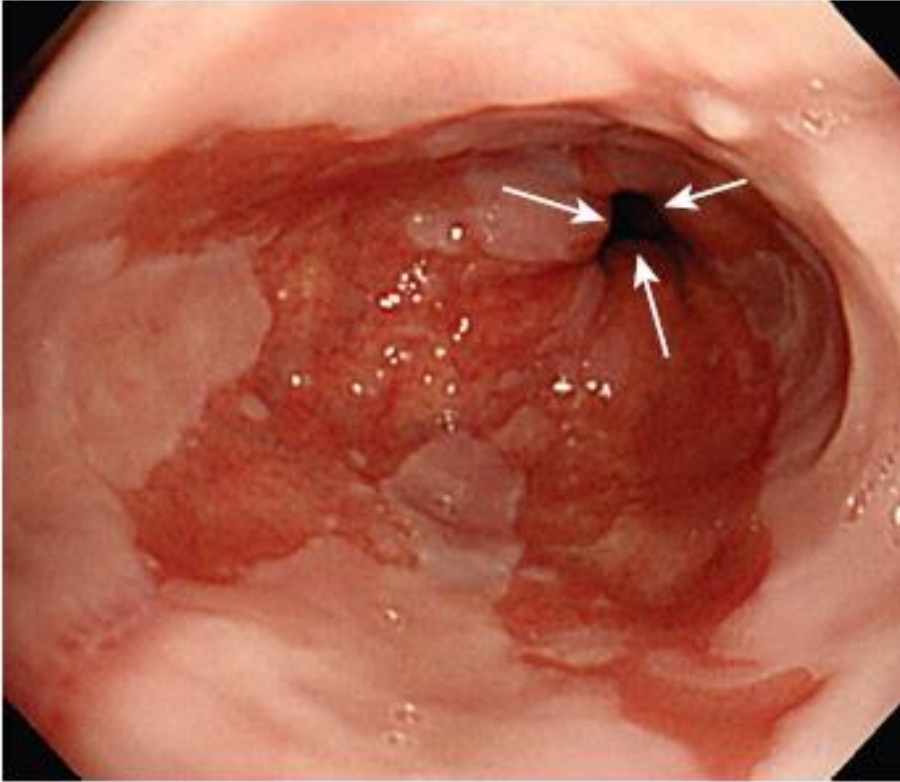


Figura 7. Imagen de una metaplasia de Barrett, por medio de un cámara endoscópica , la flecha señala la unión esofagogástrica.

Spechler et al. (2016)p.745

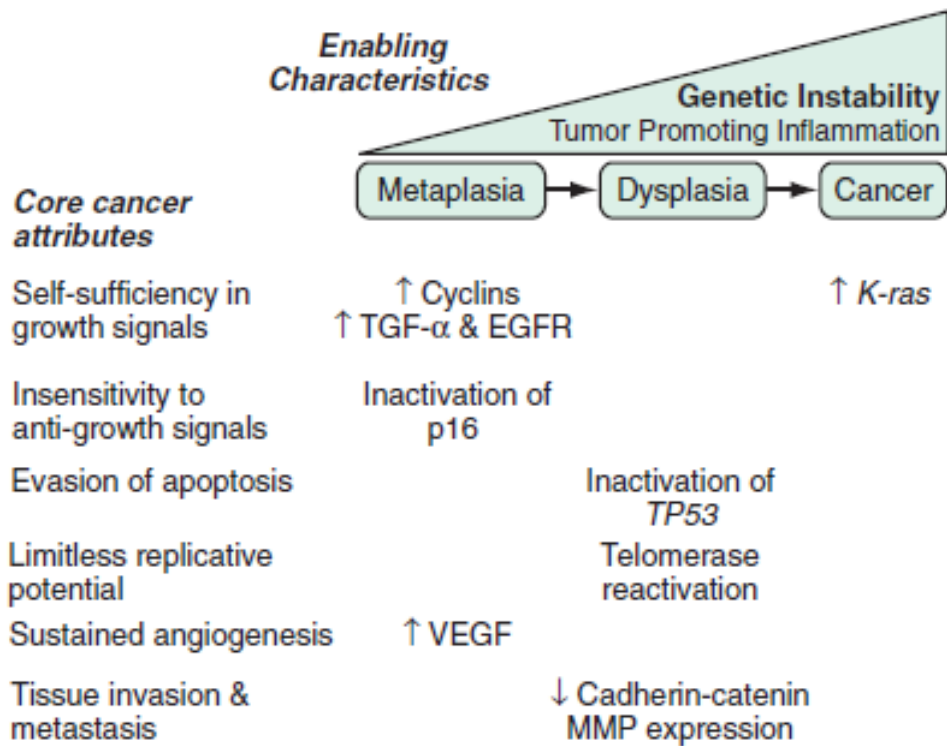


Figura 8. Esquema que ejemplifica la biología molecular de la neoplasia en el esófago de Barrett. Algunas de las mayores alteraciones genéticas que se han identificado durante la carcinogénesis en el esófago de Barrett se muestran. Estas alteraciones en el ADN permiten a las células adquirir atributos fisiológicos para la malignidad. Spechler et al. (2016) p.757

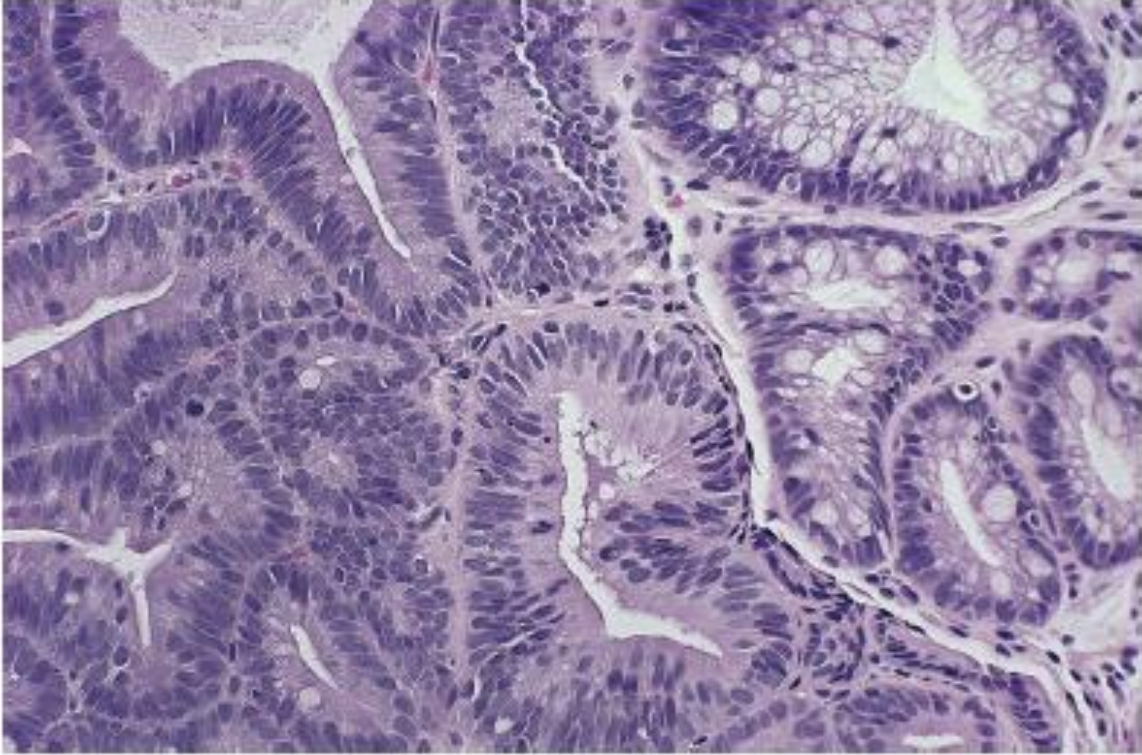


Figura 9. Histopatología de la displasia en el esófago de Barrett. Demuestra un grado bajo de displasia a las 11 en punto y una de alto grado en el centro.

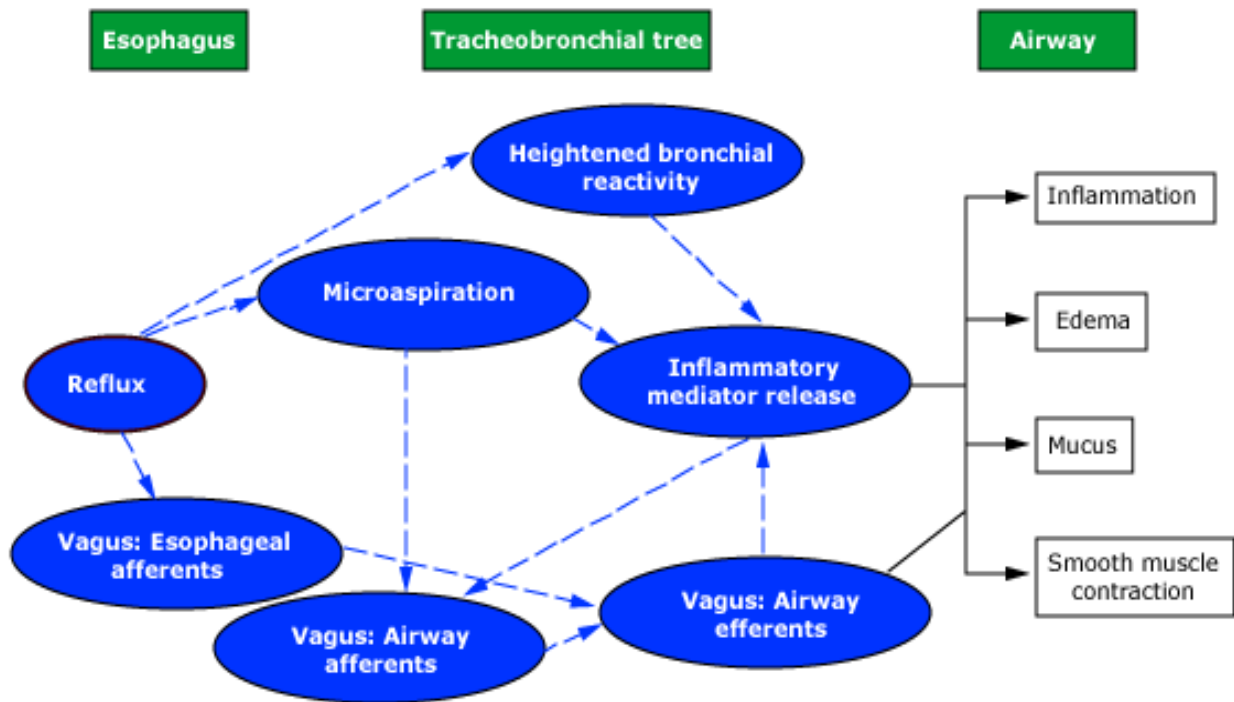


Figura 10. Mecanismo fisiopatológico del asma inducida por el reflujo gastroesofágico.

Ritcher et al, (2016) p.738

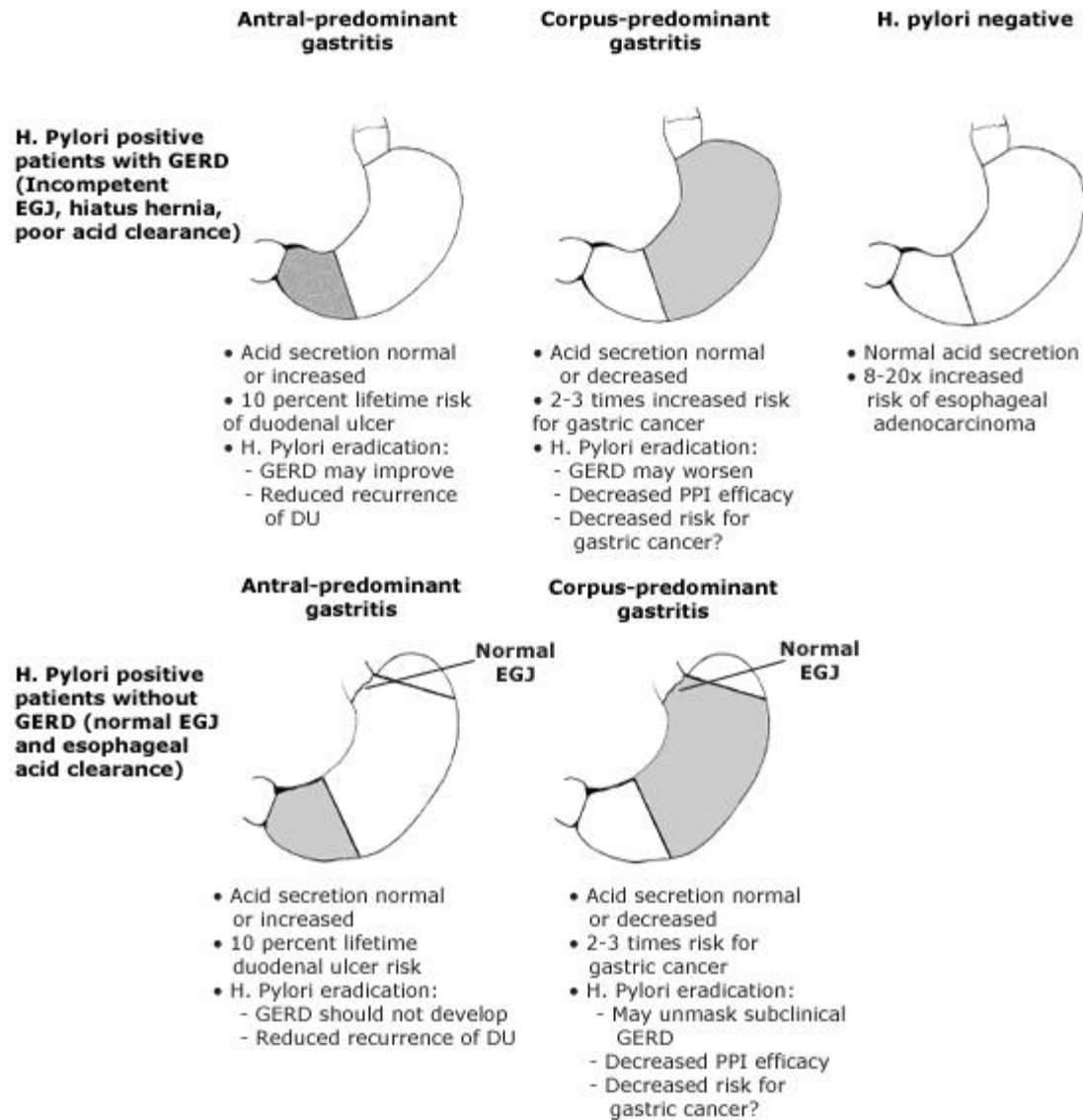


Figura.11 Diferentes sitios en donde se afecta por la H.pilory . Hajar et al.(2015), p.75

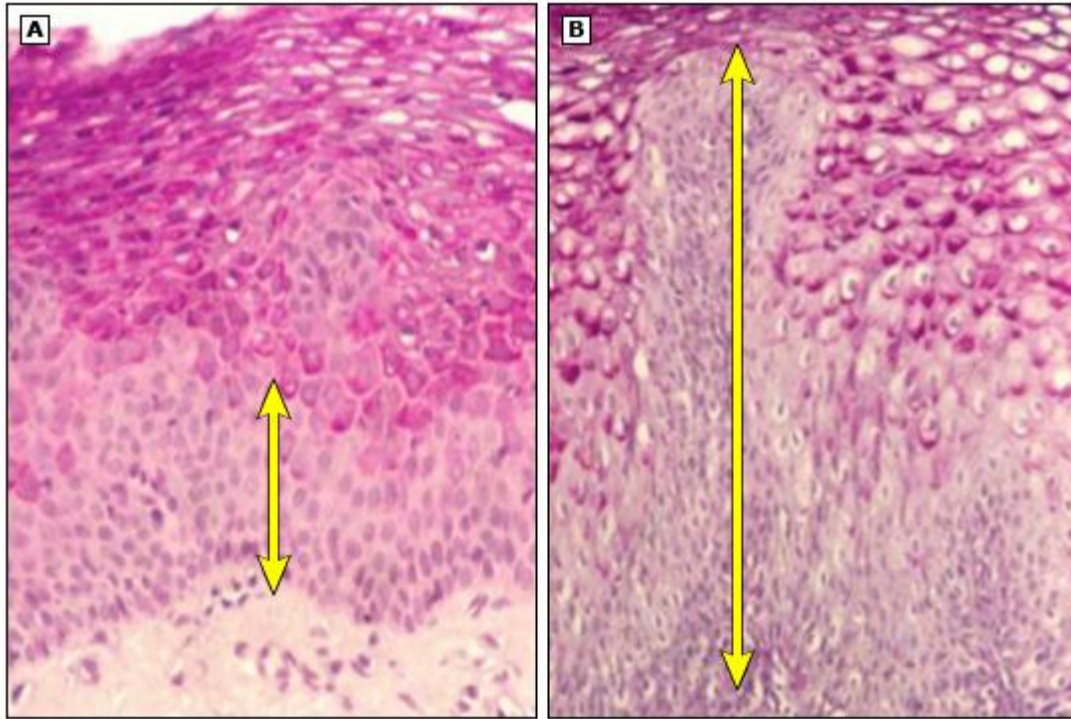


Figura 12. Alteración histológica de un esófago de Barrett. En donde se aprecia una enlógación de la capa papilar. Hajar et al.(2015), p.75

TABLAS

TABLE 44-1 Modulators of Lower Esophageal Sphincter (LES) Pressure		
	Increase LES Pressure	Decrease LES Pressure
Hormones/peptides	Gastrin Motilin Substance P	CCK Secretin Somatostatin Vasoactive intestinal peptide
Neural agents	α -Adrenergic agonists β -Adrenergic antagonists Cholinergic agonists	α -Adrenergic antagonists β -Adrenergic agonists Cholinergic antagonists
Foods and nutrients	Protein	Chocolate Fat Peppermint
Other factors	Antacids Baclofen Cisapride Domperidone Histamine Metoclopramide Prostaglandin F _{2α}	Barbiturates Calcium channel blockers Diazepam Dopamine Meperidine Morphine Prostaglandins E ₂ and I ₂ Serotonin Theophylline

Tabla 2. Moduladores de presión del EEL. Ritcher et al (2016) p.735

BOX 44-1 Tests for GERD**Tests for Reflux**

Intraesophageal pH monitoring (catheter or catheter-free system)

Ambulatory impedance and pH monitoring (nonacid reflux)

Barium esophagogram

Tests to Assess Symptoms

Empirical trial of acid suppression

Intraesophageal pH monitoring with symptom analysis

Tests to Assess Esophageal Damage

Endoscopy

Capsule endoscopy

Esophageal biopsy

Barium esophagogram

Tests to Assess Esophageal Function

Esophageal manometry

Esophageal impedance

Tabla3. Exámenes de diagnóstico para ERGE. Ritcher et al (2016) p.743

TABLE 44-2 Los Angeles Endoscopic Classification System for Esophagitis

Grade A	One or more mucosal breaks confined to folds, ≤ 5 mm
Grade B	One or more mucosal breaks >5 mm confined to folds but not continuous between the tops of mucosal folds
Grade C	Mucosal breaks continuous between tops of 2 or more mucosal folds but not the circumferential
Grade D	Circumferential mucosal break

Tabla 4. Grados de clasificación en el daño por una esofagitis, por el sistema de Los Ángeles.

Ritcher et al (2016) p.743

Tabla 5.

TABLE 45-1 Proposed Physiologic Abnormalities Contributing to GERD in Patients with Barrett's Esophagus*	
Abnormality	Potential Consequences
Extreme hypotension of the lower esophageal sphincter	Gastroesophageal reflux
Ineffective esophageal motility	Defective clearance of refluxed material
Gastric acid hypersecretion	Reflux of highly acidic gastric juice
Duodenogastric reflux	Esophageal injury caused by reflux of bile acids and pancreatic enzymes
Decreased salivary secretion of EGF	Delayed healing of reflux-damaged esophageal mucosa
Decreased esophageal pain sensitivity to refluxed caustic material	Failure to initiate therapy

Anormalidades fisiológicas que contribuyen al ERGE en pacientes con esófago de Barrett.

Ritcher et al (2016) p.756

Treatment of erosive or nonerosive gastroesophageal reflux disease

Medication	Low dose (adult, oral)	Standard dose (adult, oral)
Histamine 2 receptor antagonists*		
Famotidine	10 mg twice daily [¶]	20 mg twice daily ^Δ
Ranitidine	75 mg twice daily [¶]	150 mg twice daily ^Δ
Nizatidine	75 mg twice daily [¶]	150 mg twice daily
Cimetidine	200 mg twice daily [¶]	400 mg twice daily ^Δ
Proton pump inhibitors		
Omeprazole	20 mg daily [¶]	40 mg daily
Lansoprazole	15 mg daily [¶]	30 mg daily
Esomeprazole	20 mg daily	40 mg daily
Pantoprazole	20 mg daily [¶]	40 mg daily
Dexlansoprazole	Not available	30 mg daily, 60 mg daily
Rabeprazole	10 mg daily [◇]	20 mg daily

Tabla 6. Fármacos usados el ERGE. Fass, (2019). p14.

GRÁFICOS

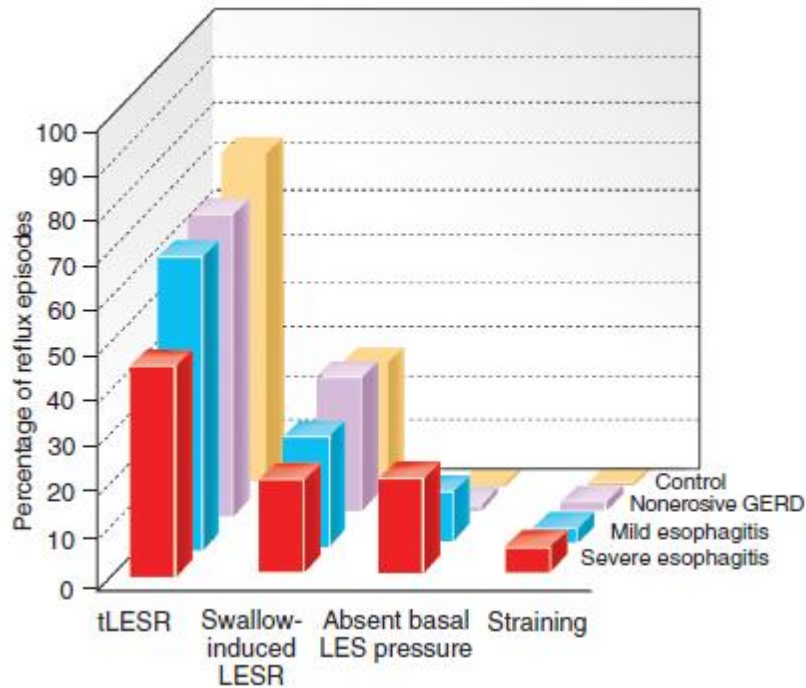


Gráfico 1. Proporción de episodios con reflujo en control con sujetos y en pacientes con ERGE, que se divide por mecanismos relajación transitoria del EEI, ausencia de presión del EEI y reflujo por bolsillo ácido. En donde se evidencia que el reflujo por relajaciones transitorias del EEI tienen mayor daño en la mucosa esofágica. Holloway et al (2000), p 99.

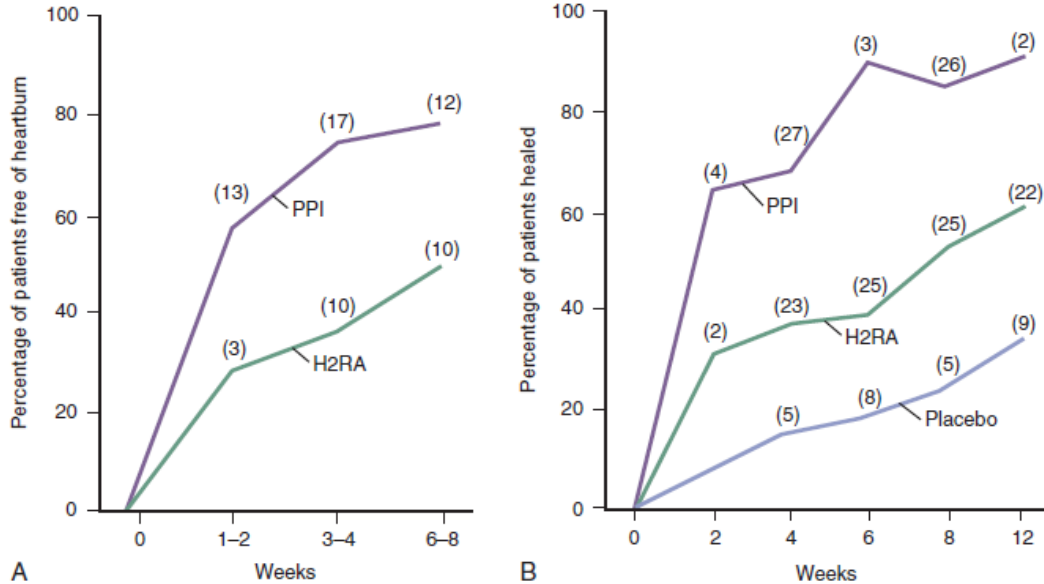


Gráfico 2 Curva A de tiempo de alivio de los síntomas durante 8 semanas para un PPI o H2RA corregido para pacientes sin acidez estomacal al inicio. Más pacientes tratados con un IBP durante 2 semanas fueron asintomáticos en comparación con los tratados con un H2RA, incluso después de una duración mucho más prolongada del tratamiento con el H2RA. Curva B de tiempo de cicatrización de la esofagitis para IBP, H2RA y placebo durante 12 semanas. El tratamiento con un IBP durante 4 semanas curó la esofagitis en más pacientes que en los otros 2 grupos durante 12 semanas, lo que implica una ganancia terapéutica sustancial. Los números de estudios incluidos para cada punto de tiempo y tratamiento se muestran entre paréntesis. (Wilkinson et al. 2017 p.750)

REFERENCIAS

- A Gallup Organization National Survey. Heartburn across America. Princeton, N.J.: The Gallup Organization; 1988.
- American Lung Association Asthma Clinical Research Centers, Mastrorade JG, Anthonisen NR, et al. Efficacy of esomeprazole for treatment of poorly controlled asthma. *N Engl J Med* 2009; 360:1487-99.
- Albis, C. (2016). Guía de práctica clínica para la enfermedad por reflujo gastroesofágico, Asociaciones Colombianas de Gastroenterología, Endoscopia digestiva, Coloproctología y Hepatología. Recuperado de <http://www.scielo.com/colombia>
- Betés del Toro, M. (2008). Fisioterapia para fisioterapeutas, 1ra Edición. Argentina: Editorial Panamericana.
- Bhatia SJ, Reddy DN, Ghoshal UC, et al. Epidemiology and symptom profile of gastroesophageal reflux in the Indian population: Report of the Indian Society of Gastroenterology Task Force. *Indian J Gastroenterol* 2011; 30:118-27.
- Cameron A, Lagergren J, Henriksson C, et al. Gastroesophageal reflux disease in monozygotic and dizygotic twins. *Gastroenterology* 2002; 122:55-9.
- Chan WW, Haroian LR, Gyawali GP. Value of preoperative esophageal function studies before laparoscopic antireflux surgery. *Surg Endosc* 2011; 25:2950-5.

Corley D, Kubo A, Zhao W. Abdominal obesity, ethnicity and gastro-oesophageal reflux symptoms. *Gut* 2007; 56:756-62.

De Mezerville, L. (2014). Guía Práctica de la Asociación Centroamericana y del Caribe de Gastroenterología y Endoscopia Digestiva (ACCGED) para el manejo de la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (ERGE). *Centroamérica: Acta Gastroenterol Latinoam* 2014;44:138-153.

Derakhshan MH, Robertson EV, Fletcher J, et al. Mechanism of association between BMI and dysfunction of the gastro-oesophageal barrier in patients with normal endoscopy. *Gut* 2012; 61:337-43.

Edelstein Z, Farrow D, Bronner M, et al. Central adiposity and risk of Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2007; 133:403-11.

El-Serag H, Ergun G, Pandolfino J, et al. Obesity increases oesophageal acid exposure. *Gut* 2007; 56:749-55.

El-Serag H, Graham D, Satia J, et al. Obesity is an independent risk factor for GERD symptoms and erosive esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:1243-50.

El-Serag H, Kvapil P, Hacken-Bitar J, Kramer JR. Abdominal obesity and the risk of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:2151-6.

Huerta-Iga, F. (2015). Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico: recomendaciones de la Asociación Mexicana de Gastroenterología. Recuperado de [http:// www.elsevier.es/rgmx](http://www.elsevier.es/rgmx)

Fernández, P. y Moreno, A. (2009). Velásquez. Farmacología básica y clínica. 18va Edición. Argentina: Editorial Panamericana.

Freeman H. Risk of gastrointestinal malignancies and mechanisms of cancer development with obesity and its treatment. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004; 18:1167-75.

Friedenberg FK, Makipour K, Palit A, et al. Populationbased assessment of heartburn in urban black Americans. *Dis Esophagus* 2013; 26:561-9.

Galmiche JP, Hatebakk JH, Attwood S, et al. Laparoscopic antireflux surgery esomeprazole treatment for chronic GERD. The LOTUS randomized clinical trial. *JAMA* 2011; 305:1969-77.

Gao L, Weck MN, Rothenbacher D, Brenner H. Body mass index, chronic atrophic gastritis and heartburn: A population-based study among 8936 older adults from Germany. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32:296-302.

González-Izquierdo, J., Palomares, U. y Pérez, J. (2015). Tratamiento actual de la enfermedad por reflujo gastroesofágico, Instituto Mexicano del Seguro Social, Cirujano General. Recuperado de: www.medigraphic.com/cirujanogeneral.

Hajar N, Castell DO, Ghomrawi H, et al. Impedance pH confirms the relationship between GERD and BMI. *Dig Dis Sci* 2012; 57:1875-9.

Hemmink GJM, Bredenoord AJ, Blam ME, et al. Esophageal pH-impedance monitoring in patients with therapy resistant reflux systems: “On” or “off” proton pump inhibitors? *Am J Gastroenterol* 2008; 103:2446-53.

Ho K, Kang J, Seow A. Prevalence of gastrointestinal symptoms in a multiracial Asian population, with particular reference to reflux-type symptoms. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:1923-8.

Hsu CS, Wang PC, Chen JH, et al. Increasing insulin resistance is associated with increased severity and prevalence of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34:994-1004.

Jacobson B, Somers S, Fuchs C, et al. Body-mass index and symptoms of gastroesophageal reflux in women. *N Engl J Med* 2006; 354:2340-8.

Jick H, Wilson A, Wiggins P, Chamberlain DP. Comparison of prescription drug costs in the United States and the United Kingdom, part 2: Proton pump inhibitors. *Pharmacotherapy* 2012; 32:489-92

Johnson D, Fennerty M. Heartburn severity underestimates erosive esophagitis severity in elderly patients with gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2004; 126:660-4.

Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF. American Gastroenterological Association technical review on the management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2008; 135:1392-413.

Kaltenbach T, Crockett S, Gerson LB. Are lifestyle measures effective in patients with gastroesophageal reflux disease? An evidence-based approach. *Arch Intern Med* 2006; 166:965-71.

Kim KM, Cho YK, Bae SJ, et al. Prevalence of gastroesophageal reflux disease in Korea and associated health-care utilization: A national population-based study. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27:741-5.

Krishnamurthy C, Hilden K, Peterson KA, et al. Endoscopic findings in patients presenting with dysphagia: Analysis of a national endoscopy database. *Dysphagia* 2012; 27:101-5.

Kwok CS, Jeevanantham V, Daw B, et al. No consistent evidence of differential CV risk among PPIs when used with clopidogrel meta-analyses. *Int J Cardiol* 2013; 167:965-74.

Lagergren J, Bergstrom R, Nyren O. Association between body mass and adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *Ann Intern Med* 1999; 130:883-90.

Lim L, Ho K. Gastroesophageal reflux disease at the turn of the millennium. *World J Gastroenterol* 2003; 9:2135-6.

Lim LG, Tay H, Ho KY. Curry induces acid reflux and symptoms in gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis Sci* 2011; 56:3546-50.

Locke G, Talley N, Fett S. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: A population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 1997; 112:1448-56.

Manterola, C. (2016). Enfermedad por reflujo gastroesofágico, Departamento de Cirugía, Universidad de la Frontera, Temuco, Chile. Recuperado de: www.ijmss.org/wp-content/uploads/2016/04/art_10_31.pdf

Mohammed I, Cherhas L, Riley S, et al. Genetic influence in gastro-oesophageal reflux disease: A twin study. *Gut* 2003; 52:1085-9.

Mokdad A, Bowman B, Ford E, et al. The continuing epidemic of obesity and diabetes in the United States. *JAMA* 2001; 286:1195-200.

Moshkowitz M, Horowitz N, Halpern Z, Santo E. Gastroesophageal reflux disease symptoms: Prevalence, sociodemographics and treatment patterns in the adult Israeli population. *World J Gastroenterol* 2011; 17:1332-5.

Neurogastroenterol Motil 2012; 24:383-e173. Beaumont H, Bennink RJ, de Jong J, Boeckxstaens GE. The position of the acid pocket as a major risk factor for acidic reflux in healthy subjects and patients with GORD. *Gut* 2010; 59:441-51.

Nilsson M, Johnsen R, Ye W, et al. Obesity and estrogen as risk factors for gastroesophageal reflux symptoms. *JAMA* 2003; 290:66-72.

Orenstein R, Shalaby T, Barmada M, Whitcomb D. Genetics of gastroesophageal reflux disease: A review. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 34:506-10.

Peery AF, Dellon ES, Lund J, et al. Burden of gastrointestinal disease in the United States: 2012 update. *Gastroenterology* 2012; 143:1179-87.

Pró, E. (2012). *Anatomía Clínica 1ra Edición*. Argentina: Editorial Panamericana.

Rex DK, Cummings OW, Shaw M, et al. Screening for Barrett's esophagus in colonoscopy patients with and without heartburn. *Gastroenterology* 2003; 125:1670-7.

Rohof WO, Aronica E, Beaumont H, et al. Localization of mGluR5, GABAB, GABAA, and cannabinoid receptors on the vago-vagal reflex pathway responsible for transient lower esophageal sphincter relaxation in humans: An immunohistochemical study.

Romero Y, Cameron A, Locke G, et al. Familial aggregation of gastroesophageal reflux in patients with Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Gastroenterology* 1997; 113:1449-56.

Richter J, Falk G, Vaezi M. Helicobacter pylori and gastroesophageal reflux disease: The bug may not be all bad. *Am J Gastroenterol* 1998; 93:1800-2.

Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, et al. Gastro-oesophageal reflux symptoms and health-related quality of life in the adult general population—The Kalixanda study. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23:1725-33.

Serag H. Time trends for gastroesophageal reflux disease: A systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5:17-26.

Shaheen NJ, Crockett SD, Bright SD, et al. Randomised clinical trial: High-dose acid suppression for chronic cough—A double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33:225-34.

Shaheen NJ, Weinberg DS, Denberg TD, et al. Upper endoscopy for GERD: Best practice advice from the clinical guidelines committee of the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2012; 157:808-16.

Stein D, El-Serag H, Kuczynski J, et al. The association of body mass index with Barrett's oesophagus. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22:1005-10.

Surós Batlló, A. y Surós Batlló, J. (2001) *Semiología médica y técnica exploratoria*. España: Editorial Elsevier.

Olmos, J., Piskorz, M. y Vela, M. (2016). Revisión sobre enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). *Acta Gastroenterológica Latinoamericana*, vol. 46, núm. 2, 2016, pp. 160-172. Recuperado de <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=199346231015>

Tack J, Koek G, Demedts I, et al. Gastroesophageal reflux disease poorly responsive to single-dose proton pump inhibitors in patients without Barrett's esophagus: Acid reflux, bile reflux, or both? *Am J Gastroenterol* 2004; 99:981-8.

Van Malenstein H, Farré R, Sifrim D. Esophageal dilated intercellular spaces (DIS) and nonerosive reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:1021-8.

Velarde-Ruiz, J., Rodríguez-Chaves, J. y González-Rodríguez, C. (2014). Guía para el diagnóstico de la enfermedad por reflujo gastroesofágico. Editorial de la revista médica MD. Recuperado de <http://www.revistamedicamd.com>

Willich S, Nocon M, Kulig M, et al. Cost-of-disease analysis in patients with gastroesophageal reflux disease and Barrett's mucosa. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23:371-6.

Yuen E, Romney M, Toner RW, et al. Prevalence, knowledge and care patterns for gastroesophageal reflux disease in United States minority populations. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32:645-54.

Zagari RM, Fuccio L, Wallander MA, et al. Gastroesophageal reflux symptoms, oesophagitis and Barrett's esophagus in the general population: The Loiano-Monghidoro study. *Gut* 2008; 57:1354-9.