

Relato Oficial 85° Congreso Argentino de Cirugía 2014

ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO

Dr. Luis F. Loviscek

Jefe de la Sección Cirugía Esofágica

Hospital Pirovano

Ciudad de Buenos Aires

Colaboradores

Dr. Maximiliano Loviscek

Dr. Ronaldo Pardo

Dra. María C Cenoz

Dra. Graciela Salis

Dra. Rosa Ramos

Dr. Luis Caro

Dr. Juan Zárate

ÍNDICE

PRÓLOGO	69
ENFERMEDAD POR REFLUJO GATROESOFÁGICO	72
TRATAMIENTO MÉDICO	88
TRATAMIENTO QUIRÚRGICO	97
TRATAMIENTO ENDOSCÓPICO	120
ESÓFAGO DE BARRETT	123
TRATAMIENTO DEL ESÓFAGO DE BARRETT	140
ENFERMEDAD POR REFLUJO NO EROSIVA	157
OBESIDAD Y ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO	164
ESÓFAGO ACORTADO	166

PRÓLOGO

Mi agradecimiento a la Asociación Argentina de Cirugía por el honor que me ha conferido al designarme relator oficial del 85° Congreso Argentino de Cirugía. El prestigio de los cirujanos que tradicionalmente desde 1928, a lo largo de la historia de esta Asociación, me antecedieron como relatores ante este Congreso Argentino me honra aún más.

Mi agradecimiento al Dr. Norberto Mezzadri, presidente de la Comisión Directiva 2012 y a su vicepresidente, Ricardo Torres, así como a su secretario general, Javier Lendoire, y al resto de la comisión directiva por esta designación.

El reflujo gastroesofágico y sus consecuencias fue analizado ante este congreso en 1972 por el Dr. Juan C. Olaciregui en el Relato Oficial "Tratamiento Quirúrgico de las Esofagopatías Benignas", junto a otras patologías esofágicas y está en él reflejada la preocupación de entonces por el acortamiento esofágico y las consecuencias de las esofagitis severas con úlceras y estenosis. Otros aspectos del reflujo gastroesofágico fueron tratados en otros relatos. En 1980 los Dres. Manuel Casal y Juan José Naveiro, en el Relato Oficial "Hernias hiatales", resaltaron la asociación hernia hiatal y reflujo gastroesofágico y remarcaron la importancia de los estudios funcionales. La relación del esófago de Barrett con el adenocarcinoma fue señalada en los relatos de 1984 "Enfermedades precancerosas del tubo digestivo" del Dr. Manuel Baro y en el año 2006 en el Relato "Avances en el adenocarcinoma de la unión esofagogástrica" del Dr. Adolfo Badaloni. El Dr. Demetrio Cavadas, uno de los relatores del año 2000 sobre el tema "Fisiopatología quirúrgica del aparato digestivo", analizó los mecanismos defensivos, los estudios funcionales y las consecuencias del reflujo.

La situación actual de la enfermedad por reflujo (ERGE), especialmente por la alta prevalencia alcanzada en la población general en Occidente, es preocupante. Algunas características de esta enfermedad son a su vez sorprendentes. En la década del 50, la ERGE era prácticamente una enfermedad desconocida. Pero en las últimas décadas se ha ido transformando en una de las enfermedades gastroenterológicas más frecuentes. Su alta prevalencia en la población general de Occidente se equipara prácticamente a la de la arterioesclerosis. En la Argentina se ha estimado que la prevalencia de síntomas frecuentes es del 23% y la de ERGE del 11,9%. Esa prevalencia, sus especiales características y su alta asociación con los trastornos del sueño plantean una situación de salud con fuertes implicaciones socioeconómicas y con un alto impacto laboral.

A pesar de la disponibilidad de tratamiento médico, quirúrgico y/o endoscópico, las estrategias definitivas para el manejo óptimo de esta enfermedad

permanecen aún controvertidas y son objeto de continuo debate. Uno de los aspectos de ese debate es el costo generado por los tratamientos, que ha sido motivo de preocupación y continuo análisis. La oferta de medicamentos de venta libre para controlar los síntomas recauda en el mundo más de 12 billones de dólares por año, cifra que se ve notablemente incrementada cuando se suma la medicación prescrita, lo cual ilustra no solo la oferta y la disponibilidad sino también la demanda.

El tratamiento quirúrgico no es ajeno a esta situación. El número de cirugías antirreflujo se ha incrementado exponencialmente desde 1991, inicio de la era antirreflujo laparoscópica, en aproximadamente un 800% y se calcula que se realizan más de 3000 procedimientos por año en los Estados Unidos.

A pesar de ello, nuevos fármacos y nuevos tratamientos endoscópicos se han desarrollado en los últimos años, algunos de los cuales se han instalado en distintos centros de referencia, lo cual demuestra, por otra parte, que los tratamientos vigentes no han cubierto todas las expectativas. Algunos autores sostienen que existe una sobreprescripción de drogas y una subprestación de cirugías.

Por otra parte, la historia natural de la ERGE es incierta y ha sido relacionada estrechamente con los cambios epidemiológicos observados en el cáncer de esófago. En las últimas décadas, el adenocarcinoma de esófago ha aumentado en forma alarmante su incidencia especialmente en Occidente. Solo en los Estados Unidos, desde 1975 a 2001, la incidencia pasó de 4 por millón de habitantes a 23 por millón, un crecimiento llamativo mayor que el del cáncer de pulmón, mama o próstata. Esta incidencia ha sido vinculada con el esófago de Barrett y con la ERGE. Sin embargo, los tratamientos existentes para la enfermedad por reflujo no han logrado aún detener la creciente incidencia del adenocarcinoma de esófago y cardias. Explica tal vez esta situación y agrega aún más preocupación el hecho de que aproximadamente el 5% de los pacientes que nunca refirieron síntomas de reflujo tienen esófago de Barrett y que el 40% de los pacientes con adenocarcinoma sobre esófago de Barrett no refieren haber tenido síntomas de reflujo. Si a ello se agrega, el enigma de que el 60% de los pacientes con síntomas de reflujo no tienen lesión endoscópica, se entenderá que nos encontramos ante una enfermedad que presenta muchos desafíos aún no resueltos.

Seguramente todas estas cuestiones han generado inquietud en los miembros de esta Asociación. En consecuencia, celebro y aplaudo la decisión de la Asociación Argentina de Cirugía de volver a poner ante el Congreso Anual el tema "Enfermedad por reflujo gastroesofágico" solicitado por votación en la asamblea anual de 2012.

Luego de mi designación como relator me reuní en la Asociación con los Dres. Mezzadri y Lendoire, y mi primera pregunta fue si el relato debía ser sobre el tratamiento quirúrgico del reflujo gastroesofágico o sobre la enfermedad por reflujo gastroesofágico. La respuesta fue que el interés de la Asociación Argentina de Cirugía estaba centrado en que este Relato Oficial se refiriera a la enfermedad por reflujo gastroesofágico en todos sus aspectos y no solo al tratamiento quirúrgico.

A partir de allí comenzamos a organizar y a desarrollar un Relato que, por lo extenso del tema, luego de varios análisis fue rediseñado varias veces. La primera conclusión consensuada fue que era imposible hacer una revisión bibliográfica sistemática sobre ERGE en general y sus temas relacionados, ya que la primera búsqueda solo de bibliografía en inglés y en adultos mostró más de 50.000 fichas bibliográficas. La segunda conclusión fue que, por las características del Congreso Argentino de Cirugía y de los Relatos Oficiales y sus objetivos, tampoco podía ser un relato basado solamente en nuestra experiencia personal, experiencia que, si bien importante, dada la evidencia mundial existente en la bibliografía, no podía ser el centro del relato. Por lo cual decidimos priorizar los contenidos de las evidencias publicadas en trabajos aleatorizados, en revisiones bibliográficas sistemáticas, en metanálisis, en las *Guidelines* de sociedades científicas y/o en las reuniones de consensos de expertos, las cuales a su vez toman en consideración esas evidencias. Además se realizaron numerosas búsquedas bibliográficas complementarias sobre temas específicos.

Luego decidimos diseñar este relato como un análisis del tema que contemple la evolución histórica de la enfermedad, de su definición y de su clasificación, así como la evolución de los tratamientos y las modificaciones conceptuales en la evaluación de los resultados. Una visión crítica de los tratamientos vigentes recogida de las evidencias halladas en la bibliografía está reflejada en el texto con el objetivo de ampliar la visión hacia futuros enfoques terapéuticos. La relación de la ERGE y especialmente del esófago de Barrett con el adenocarcinoma de esófago, sus implicaciones y sus repercusiones estarán inevitablemente presentes a lo largo de este relato. Finalmente, intentamos establecer las recomendaciones actuales diagnósticas y terapéuticas y también aquellas cuestiones aún no resueltas.

La elaboración de un Relato Oficial para el Congreso Argentino de Cirugía es una laboriosa tarea. Tarea esta, seguramente asignada por mi dedicación de más de 35 años tratando pacientes con enfermedades del esófago. Experiencia personal realizada principalmente en el Hospital Ignacio Pirovano, en el Sanatorio Otamendi Miroli y en el Instituto Argentino de Diagnóstico y Tratamiento de la Ciudad de Buenos Aires.

Comencé mi carrera en el Hospital Interzonal de Agudos Dr. Luis Güemes (ex Instituto de Cirugía de Haedo) como residente y jefe de residentes de Cirugía general. Mi recuerdo y agradecimiento al Dr. Humberto Faraoni, maestro eximio de gran cultura, gran cirujano y excelente persona. Con él colaboré en el Relato Oficial del año 1981 "Abdomen agudo en el anciano". En el Instituto de Haedo me inicié en cirugía esofágica y gástrica con los Dres. Víctor Piegari y René Ramonda con quienes operé mis primeros casos. Para ellos mi recuerdo y reconocimiento por sus consejos y enseñanzas.

Por recomendación del Dr. Faraoni, en 1983, pasé al Hospital Pirovano a trabajar con el Dr. Juan Carlos Olaciregui (el vasco Olaciregui, como popularmente se lo conocía). Con Olaciregui lo único que hacíamos todas las mañanas era ver pacientes con enfermedades del esófago, analizar radiografías y planificar tratamientos. Olaciregui, excelente cirujano y maestro de cirujanos esofágicos, tenía una gran paciencia y era muy didáctico. Con él adquirí la base de mi formación especializada. Mi sincero agradecimiento por sus enseñanzas, por su hombría de bien y por su generosidad para compartir sus conocimientos y los detalles de esta difícil cirugía. Finalmente me quedé a trabajar en el Hospital Pirovano en una época de ferviente actividad quirúrgica en la que los jefes operaban casi todos los días. El Dr. Eduardo Trigo era el jefe de Departamento de Cirugía; el Dr. Juan Viaggio, jefe de Cirugía; Juan Carlos Olaciregui, jefe de Unidad y, de la otra Unidad, el Dr. Carlos Linares. De ellos aprendí la importancia de la excelencia disminuyendo el margen de error. Maestros como ellos fortalecieron los cimientos de la cirugía argentina.

En el Hospital Pirovano se fue consolidando un fuerte grupo de trabajo multidisciplinario en enfermedades del esófago integrado por los Dres. Ronaldo Pardo, Norberto Kido y César Giménez Villamil en Gastroenterología y Endoscopia, la Dra. María C. Cenoz en Anatomía Patológica, cuyo jefe de Servicio era el Dr. David Hojman, y con Juan Carlos Olaciregui y Adolfo Badaloni. En este grupo de trabajo instrumentamos numerosos protocolos, presentaciones y publicaciones referidas a todas las enfermedades del esófago. Participábamos de todos los foros y discusiones académicas que se desarrollaban en todos los congresos argentinos de cirugía, gastroenterología y endoscopia. Tratábamos todos los temas relacionados con el esófago, desde el análisis de las históricas discusiones entre Allison y Barrett o de la última publicación o sobre cuándo se debe sospechar un esófago de Barrett en una radiografía, o hasta si *esofagectomía* se escribía con "gue" o con "ge". Esas discusiones vividas están reflejadas en este relato. En ese inolvidable grupo de trabajo vivíamos diariamente una práctica super especializada con una permanente autoexigencia. Fuimos distinguidos con diversos premios de la Asociación

Argentina de Cirugía y por la Sociedad Argentina de Gastroenterología. La participación en ese grupo de trabajo fue una de las experiencias más gratificantes y enriquecedoras de mi carrera profesional. A todos ellos mi agradecimiento y reconocimiento.

A partir de 1991, con la conducción de Rony Pardo y junto a los Dres. Kido, Giménez Villamil y Carlota Cenoz centralizamos la actividad privada en el Sanatorio Otamendi y Miroli y en el Instituto Argentino de Diagnóstico y Tratamiento.

Al retirarse el Dr. Olaciregui, con Adolfo Badaloni creamos la Sección Cirugía Esofágica en el Hospital Pirovano, única en la ciudad de Buenos Aires. Vivimos y compartimos perseverantes años de trabajo incrementando el número de cirugías y comenzamos con la cirugía esofágica mínimamente invasiva. Influenciados por la OESO (*Organisation Internationale d'Etudes Statistiques pour les Maladies de l'oesophage*), que hacía sus congresos sobre enfermedades del esófago en París, organizamos el primer Simposio Latinoamericano de Patología Esofágica en la Facultad de Medicina de la Universidad del Salvador. Luego, con los Dres. Juan Carlos Chiocca y Graciela Salis del Hospital Posadas, Luis Soifer del Hospital Italiano de Buenos Aires y Rodolfo Corti del Hospital Udaondo, creamos el Club Argentino del Esófago (el CAE). El primer encuentro fundacional del CAE se realizó en un hotel de Ascochinga sin ningún otro hotel o bar a 30 km a la redonda. Allí se firmó el acta fundacional del Club Argentino del Esófago y se incorporaron Enrique Sivori y Demetrio Cavadas del Hospital Italiano. El CAE era un grupo multidisciplinario multicéntrico de enfermedades del esófago que en 14 años organizó 7 congresos exclusivamente sobre enfermedades del esófago exclusivamente en 14 años y publicó 4 libros de actualización. A esos congresos o jornadas asistieron como invitados Atila Csendes e Italo Braghetto de Chile, Henrique Pinotti, Bruno Zilberstein y Osvaldo Malafaia de Brasil, Carlos Pellegrini de los Estados Unidos y Manuel Pera de España, entre otros prestigiosos cirujanos, gastroenterólogos y endoscopistas.

Una mención especial para Mark Orringer, jefe de la Section of Thoracic Surgery del Medical Centre de la Universidad de Michigan con quien estuve unos meses en Ann Arbor aprendiendo esofagectomía sin toracotomía, neoadyuvancia en cáncer de esófago, y Collis-Nissen en reflujo. En Ann Arbor se vivía entonces un grupo interdisciplinario oncológico excepcional, las decisiones terapéuticas no eran nunca individuales y el apoyo institucional a la labor de los médicos, admirable. Mi agradecimiento a Mark Orringer por su hospitalidad.

Mi reconocimiento a Jeffrey Peters a quien vi por primera vez seccionar los vasos cortos por laparoscopia en el Servicio de Tom DeMeester en Los Ángeles. Gran cirujano laparoscopista y generoso amigo, Jeffrey Peters es hoy jefe de Departamento de Cirugía de la Universidad de Rochester y Presidente de la *International Society of Diseases of the Esophagus* (ISDE) y que por razones personales no pudo asistir a este Congreso.

Finalmente, mi agradecimiento a mis pacientes y expertos colaboradores quienes, cuando leyeran mi primer extenso borrador, salieron espantados. A Maximiliano Loviscek, principal colaborador que trabajó en todos los aspectos del relato con el rigor, la predisposición, la disciplina y la especificidad adquirida en Seattle con Carlos Pellegrini y Brant Oelschlager. A Graciela Salis, prestigiosa gastroenteróloga y gran amiga, que colaboró en la Introducción, con la epidemiología y en el tratamiento médico. A Rony Pardo, un maestro con *glamour*, y además generoso amigo, por sus correcciones y opiniones, aunque siempre favorables a los inhibidores de la bomba de protones. Al Dr. Luis Caro por su colaboración en tratamiento endoscópico del Barrett, a Rosa Ramos por Impedanciometría. A María C. Cenoz, nuestra experta patóloga y amiga, por su dedicación a los aspectos más controvertidos del esófago de Barrett como son las displasias y su diagnóstico. Al Dr. Ernesto Bavio, jefe de Departamento del Hospital Pirovano, por su apoyo y estímulo permanente.

Mi agradecimiento a los médicos residentes del Servicio de Cirugía general del Hospital Pirovano, a las enfermeras, instrumentadoras, anestesiistas, nutricionistas, quienes han colaborado conmigo todos estos años y sin los cuales no podríamos haber hecho absolutamente nada. Un especial reconocimiento a nuestro anestesiista, el Dr. Rubén Bravo, y a nuestra instrumentadora, Paola Caracciolo. Sustancialmente, mi agradecimiento a los pacientes, el fin de la medicina misma, por la confianza y por el reconocimiento recibido.

Por último a mi familia, mi principal orgullo, sin la cual no hubiera podido transitar toda esta trayectoria. A mi esposa Inés, columna vertebral de la familia y mi inseparable compañera desde hace 41 años. A mis hijos, Lala, Maximiliano y Lucas, y a mis nietos Santiago, Manuel y Valentín.

Dr. Luis F. Loviscek

ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO

"...le dejaba una rabiosa acidez y los dientes sensibles como después de masticar limón"

**Erdosain. Un personaje de los Los siete locos.
Roberto Arlt (1929)**

Definición

Se define como enfermedad por reflujo la condición que se desarrolla cuando el reflujo del contenido gástrico hacia el esófago causa síntomas molestos y/o complicaciones.¹

La enfermedad por reflujo (ERGE) es muy frecuente. Representa el 75% de la patología esofágica. Los síntomas son considerados molestos si alteran el bienestar del individuo. En los estudios poblacionales se consideran molestos los síntomas leves experimentados 2 o más días por semana, o los síntomas moderados o incluso severos experimentados al menos 1 o más días por semana.²

Las complicaciones son inflamación de la mucosa, esofagitis, úlceras, estenosis, el desarrollo de metaplasia (esófago de Barrett), displasias y cáncer.

Síntomas

Se reconocen dos síndromes sintomáticos por reflujo:

1. **El síndrome típico** o de síntomas típicos definido por la presencia de pirosis y/o regurgitaciones.

La pirosis es una sensación de quemazón ascendente en el área retroesternal. Es el síntoma más frecuente de los pacientes con ERGE.

La regurgitación consiste en una percepción de ascenso del contenido gástrico hacia la faringe o la boca.²

Este síndrome típico caracteriza clínicamente la enfermedad, al punto de que algunos autores consideran que su sola presencia es suficiente para diagnosticar ERGE sin necesidad de confirmarla por medio de pruebas diagnósticas. Para los síntomas típicos Klauser estimó una sensibilidad y especificidad del 78% y 60%, respectivamente, para enfermedad por reflujo.³

Algunos expertos, por su alta prevalencia, incluyen entre esos síntomas la disfagia y el dolor torácico no cardiogénico (DTNC), pero no hay consenso al respecto.

2. El síndrome de reflujo con síntomas atípicos

Estos síntomas atípicos son:

La tos crónica, la laringitis crónica y el asma pueden estar asociadas en forma significativa a la ERGE. Estas entidades son de etiología multifactorial y el reflujo sería un cofactor agravante. Los broncoespasmos, la disfonía, el dolor de garganta, la carraspera

y aun las neumonías recurrentes también pueden estar relacionados con la ERGE y se consideran manifestaciones extraesofágicas de ella. En pacientes con ERGE, la prevalencia de síntomas extradigestivos oscila entre el 35 y el 80%. Como las manifestaciones extraesofágicas tienen una etiología multifactorial, en el Consenso de Montreal se ha destacado la rareza de esos síntomas aislados como expresión de reflujo gastroesofágico (RGE). La prevalencia de síntomas atípicos relacionados con ERGE sin síntomas típicos es poco frecuente, menor del 10%.

El reflujo puede causar dolor torácico y este suele ser indiferenciable clínicamente del dolor cardiogénico. Por ello, el dolor torácico debe ser estudiado minuciosamente desde el punto de vista cardiológico a fin de descartar en primera instancia patología cardiovascular. El reflujo causa DTNC más frecuentemente que los trastornos motores esofágicos.¹

La disfagia debe ser considerada como signo de alarma y estudiada con endoscopia para descartar úlceras, estenosis y/o cáncer de esófago. Pero en su forma leve es un síntoma prevalente en cerca del 40% de los pacientes con ERGE y, si no se debe a una causa orgánica, resuelve con inhibidores de la bomba de protones en el 90% de los casos. La disfagia ha sido significativamente asociada con alteraciones de las ondas peristálticas del esófago distal (P onda < 30 mm Hg) y con la presencia de hernia hiatal (HH).

Un párrafo especial merece el reflujo nocturno. Lo padece más del 50% de los pacientes con ERGE. Está relacionado con las alteraciones del sueño, de la calidad de vida y de la productividad laboral; es consecuencia de alteraciones funcionales severas y generalmente aparece asociado a esofagitis grado C y D de Los Ángeles y al esófago de Barrett. Por la disminución de la peristalsis esofágica durante la noche, la disminución de la secreción salival y el decúbito supino, estos episodios son más propensos a provocar daño orofaríngeo y en las vías respiratorias. Los ahogos nocturnos son un signo de alarma en pacientes con ERGE.⁴

Otros síntomas referidos por los pacientes con ERGE son náuseas, vómitos, acidez, epigastralgia y erosiones dentales.

Epidemiología

La ERGE es una enfermedad muy frecuente que ha aumentado notablemente su incidencia en las últimas décadas. Curiosamente hasta la década del 50 era casi desconocida. Un libro de consulta de aquella época para enfermedades del esófago, *Les Maladies de l' Oesophage* de Terracol, no contenía ningún capítulo sobre esofagitis por reflujo o enfermedad por reflujo.⁵

Cincuenta años después, la ERGE se convirtió en la enfermedad esofágica más frecuente, con una alta

prevalencia en la población general. Actualmente, los libros sobre enfermedades del esófago incluyen varios capítulos sobre ERGE. En los Estados Unidos se realizan aproximadamente 7.000.000 de consultas ambulatorias anuales por síntomas de reflujo y la ERGE constituye el 17,5% de los diagnósticos por dolencias digestivas.⁶

¿Qué pasó en estos años que se modificaron tanto la incidencia y la prevalencia?

Las modificaciones en los hábitos alimentarios y los hábitos de vida, el mayor estrés, el aumento de la población con sobrepeso u obesidad parecen ser los factores aceptados para explicar este fenómeno, sumados a la mejor comprensión de la enfermedad y el desarrollo tecnológico aplicado a la medicina.

Así, hoy, la ERGE se ha transformado en una enfermedad que provoca un gran impacto global sobre la salud de la población y altera la calidad de vida de una importante proporción de ella, aún más que la enfermedad coronaria. Especialmente debido a la medicación antirreflujo, genera un gasto mayor en salud que la litiasis vesicular y el cáncer colorrectal.⁷ En el año 2004 se gastaron en los Estados Unidos más de 10 billones de dólares en inhibidores de la bomba de protones (IBP) y en el mundo, en 2009, superaron los 13 billones de dólares.⁸ En 2010 se realizaron en los Estados Unidos 53,4 millones de prescripciones de omeprazol.⁹

La prevalencia de ERGE ha sido estimada entre el 10 y 20% en la población de Occidente. Se calcula que, en los Estados Unidos, el 40% de la población padece de pirosis una vez al mes, el 14% una vez por semana y el 7% una vez por día.¹⁰ La ERGE es menos prevalente en Asia y se calcula que solo entre el 2,5 y el 4,8 % de la población padece síntomas de reflujo en esos países. Además, en quienes los padecen, la esofagitis es menos común y de forma menos severa. Es evidente que factores genéticos y del medioambiente son responsables de estas diferencias en la prevalencia entre las distintas regiones. Sin embargo, en los últimos años, se ha advertido un pronunciado incremento en la prevalencia en Asia probablemente asociado a los cambios en la dieta así como al incremento mundial de la obesidad.¹¹ La obesidad ha sido relacionada con la ERGE, el esófago de Barrett y el adenocarcinoma.¹²

La prevalencia de esofagitis por reflujo en pacientes con síntomas de reflujo gastroesofágico ha sido estimada en la Argentina en el 35% y en Brasil en el 47%.^{13, 14} En Brasil, la prevalencia de pirosis al menos semanal fue estimada en el 31,3%; aumenta con la edad hasta los 69 años y luego disminuye en los grupos de edad mayor. En la Argentina, en un estudio realizado por Chiocca y cols., se observó que el 23% de la población presenta síntomas una vez por semana y el 11,9% al menos 2 días por semana. El 32% de los participantes con síntomas de reflujo gastroesofágico al menos semanales informó

haber tenido esos síntomas durante 1-5 años, el 55% informó haberlos tenido por más de 5 años y el 48,2% refirió padecer síntomas de reflujo nocturno al menos una vez por semana.¹⁵

La gama de prevalencias de acidez y/o regurgitación tiene en Latinoamérica al menos semanalmente una magnitud similar a las estimaciones obtenidas para América del Norte y Europa (10 a 20%) y supera las obtenidas en Asia (2,5 a 6,7%).

Conclusión: la ERGE es una enfermedad crónica de alta prevalencia en Occidente, que altera significativamente la calidad de vida y genera un altísimo gasto en salud.

¿Por qué se produce el RGE?

Fisiología

Mecanismos defensivos

Si bien entre el esófago y el estómago existe una barrera antirreflujo altamente eficaz, todos los individuos experimentan algún tipo de reflujo gastroesofágico fisiológico. En el esófago, la peristalsis esofágica como mecanismo de *clearance* o limpieza esofágica y la saliva con su pH alcalino actuando como *buffer* desempeñan un papel importante como mecanismos defensivos. En la unión esofagogástrica (UEG), la zona de alta presión (ZAP) constituye el esfínter esofágico inferior (EEI) o esfínter fisiológico, con una presión normal de entre 15 y 30 mm Hg por sobre la presión gástrica. Este esfínter constituye un elemento defensivo fundamental para prevenir el flujo retrógrado del contenido del estómago hacia el esófago. Fisiológicamente, el EEI es un segmento de 3 a 4 cm de longitud de músculo liso tónicamente contraído en el esófago distal.¹⁶

Para ser eficaz este esfínter debe tener una adecuada longitud así como un segmento intraabdominal mayor de 1 cm y una presión de reposo suficiente.¹⁷

El esfínter anatómico formado por el hiato esofágico diafragmático, también llamado esfínter externo, ha sido señalado por distintos autores como parte fundamental del mecanismo antirreflujo. La membrana frenoesofágica, el ángulo de His y la válvula de Gubaroff forman parte asimismo de los naturales mecanismos defensivos antirreflujo.¹⁸

Mientras la exacta naturaleza de la barrera antirreflujo es aún incompletamente entendida, el punto de vista actual es que el EEI, el hiato esofágico diafragmático (hiato) y los ligamentos freno esofágicos son los componentes principales. A la zona de alta presión localizada en el esófago distal se la conoce como esfínter interno y al hiato como esfínter externo.

En síntesis, para que todos los mecanismos antirreflujo funcionen adecuadamente es fundamental la correcta ubicación y funcionamiento del cardias, una suficiente longitud y presión del EEI y una efectiva motilidad del esófago que asegure el *clearance* esofágico.

Fisiopatología

Hay tres mecanismos dominantes que favorecen el reflujo:

- Las relajaciones transitorias del EEI (RTEEI)
- La hipotensión del EEI
- La distorsión anatómica de la UEG y del hiato esofágico diafragmático.

Las relajaciones transitorias del EEI

Las relajaciones del EEI ocurren principalmente durante la deglución para permitir el pasaje del alimento al estómago. Las RTEEI, en cambio, no están asociadas a la deglución y ocurren con una frecuencia de 3 a 6 por hora. Son consideradas fisiológicas para permitir la salida del aire o gas del estómago (eructos) y se definen como una caída brusca de la presión del EEI (PEEI) no inducida por la deglución. Se caracterizan por cuatro eventos: 1) la relajación del EEI; 2) la relajación o cese de la actividad mioeléctrica del hiato esofágico diafragmático; 3) la supresión de la peristalsis esofágica y 4) la contracción de las fibras musculares longitudinales del esófago que conducen a un acortamiento esofágico.^{19, 20}

Las RTEEI son inducidas por la distensión gástrica, reconocida esta como el principal estímulo que desencadena un reflejo vago-vagal. En el período posprandial, las RTEEI se producen con una frecuencia 4 a 5 veces mayor y acompañadas con un porcentaje mayor de episodios de reflujo gastroesofágico. La región subcardial tiene el umbral más bajo para desencadenar RTEEI y se la considera la zona gatillo más sensible.²¹

Las RTEEI constituyen el principal mecanismo que permite que se produzcan episodios de reflujo gastroesofágico. La mayoría de esos episodios ocurren durante las RTEEI y coinciden con la relajación del esfínter externo o hiato diafragmático. En los pacientes con ERGE, las RTEEI son responsables del 70% de los episodios de reflujo ácido. Son 4 a 5 veces más frecuentes en el período posprandial. Estas RTEEI terminan por la acción de la peristalsis primaria y/o secundaria del esófago. Sin embargo, es interesante señalar que, a pesar de ello y contrariamente a lo que se podría suponer, numerosos estudios han demostrado que el número de RTEEI en pacientes con ERGE es similar al registrado en sujetos sanos aunque, a diferencia de los pacientes con ERGE, no están asociadas a reflujo ácido. Es evidente que otros mecanismos aparte de las RTEEI están involucrados en el RGE.²²

Para que se produzca RGE debe existir un gradiente de presión gastroesofágico (del estómago hacia el esófago) que permita el reflujo retrógrado del contenido gástrico. Uno de los factores más importantes para aumentar este gradiente de presión

es el aumento de la presión intraabdominal y, en consecuencia, el aumento de la presión en el estómago. La *compliance* o distensibilidad de la unión esofagagástrica es mayor en los pacientes con ERGE. Esto fue observado en pacientes con HH o sin ella, aunque en los pacientes con HH la *compliance* es más evidente.²³

La posición del cuerpo puede favorecer el RGE, así por ejemplo el decúbito lateral derecho induce el reflujo provocado por las RTEEI.²⁴

Curiosamente, el número de eventos de RTEEI disminuye notablemente durante la noche; en consecuencia, los episodios de reflujo nocturno son menos frecuentes, por ello se considera que, en los pacientes con pirosis y regurgitaciones nocturnas, estos episodios son consecuencia de alteraciones más severas del EEI que facilitan el reflujo libre. Recientes investigaciones, la mayoría en animales, permitieron identificar numerosos neurotransmisores involucrados en el reflejo que provocan las RTEEI. El más estudiado es el ácido gamma aminobutírico (GABA) y los receptores GABA-B han sido identificados en ambas partes del acto reflejo central y periférico.²⁵

Asimismo intervienen el glutamato y los receptores cannabinoides CBR1. Además de ellos, otros, como el óxido nitroso, los opioides, los agentes anticolinérgicos y el neuropéptido colecistoquinina (CCK) también desempeñarían un papel en la producción de RTEEI.²⁶

La importancia de este tipo de neurotransmisores y la posibilidad de desarrollo de nuevas terapias *target* orientadas al tratamiento de la ERGE aún continúan en estudio y deben ser demostradas.

La hipotensión del EEI

A principios de la década del 70 se resaltó la importancia de la hipotensión del EEI por sobre la HH.²⁷ Fue el período de la relativización de la hernia hiatal como causa de RGE. Sin embargo, la principal causa de hipotensión del EEI es la HH. Se considera que, con una PEEI inferior a 6 mm Hg, la posibilidad de tener reflujo es superior al 90%.¹⁷

En 1999, Kahrilas demostró que la disociación entre el EEI (esfínter interno) y el hiato (esfínter externo) producida por la hernia hiatal por deslizamiento es la responsable de la disminución de la presión del EEI (Fig. 1). La sumatoria de las presiones de estas dos zonas (EEI + Hiato) deriva en una presión similar a la que se halla en sujetos sanos. Esto sostiene la hipótesis de que las presiones del EEI y del crura diafragmático son adicionadas cuando se superponen.²⁸

En presencia de hernia hiatal (véase Fig. 1B), el hiato diafragmático (esfínter externo) realiza su función por debajo del EEI o zona de alta presión (ZAP) y en forma débil por estar el hiato con mayor diámetro que el normal.

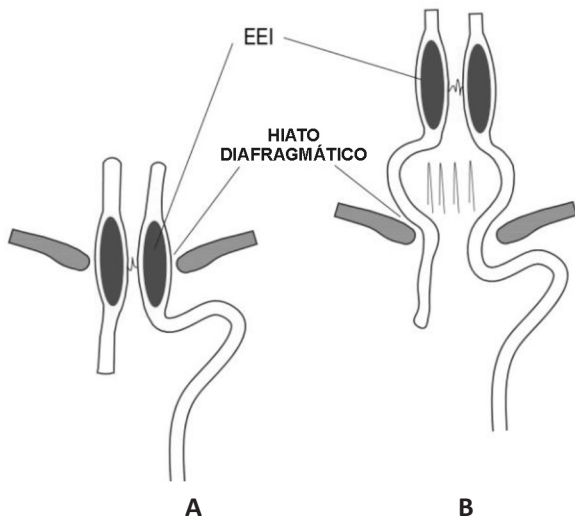


Figura 1. A, normal. B, hernia hiatal por deslizamiento. Disociación de ambos esfínteres

La distorsión anatómica de la UEG y del hiato esofágico diafragmático

La mayor distorsión anatómica de la UEG es la HH y está asociada a una mayor prevalencia de baja presión en el EEI. Actualmente se reconoce que la HH altera la mayoría de los mecanismos antirreflujo naturales y es considerada un factor independiente en la ERGE, especialmente en pacientes con enfermedad por reflujo erosiva (ERD) o esófago de Barrett (EB).²⁹

En pacientes con HH también se han observado episodios de reflujo durante la deglución. Radiológicamente se demostró reflujo del bario desde la bolsa herniaria, así como episodios desencadenados ante cualquier aumento de la presión abdominal. Esto refuerza, por otro lado, la importancia del esfínter externo (hiato) especialmente durante las relajaciones del esfínter interno (EEI).³⁰

Durante la deglución, las grandes HH dificultan y enlentecen el vaciamiento esofágico y prolongan el *clearance* esofágico. Los pacientes con HH tienen trastornos para la depuración del ácido refluído hacia el esófago debido al flujo retrógrado del líquido contenido en la bolsa herniaria, el cual logra ascender durante la relajación inducida por la deglución. Luego de la ingesta, el pH del estómago se eleva al mezclarse con los alimentos; sin embargo se observó que los episodios de reflujo posingesta detectados en el esófago tienen un pH menor que el pH intragástrico.³¹

Esto se debe a que una capa de jugo ácido no mezclado con la comida (denominado *acid pocket*) yace sobre el contenido líquido del estómago. A la ubicación del "acid pocket" se le ha dado singular importancia como factor de riesgo de reflujo ácido.

Así, si el "acid pocket" está localizado por debajo del diafragma solo entre el 7 y el 20% de las RTEEI están acompañadas de reflujo ácido; en cambio, si el "acid pocket" está supradiafragmático como ocurre en la HH, entre el 70 y el 85% de las RTEEI están acompañadas de episodios de reflujo ácido. En estudios con sustancia baritada se ha observado además que la HH produce un fenómeno de reflujo desde el saco herniario antes de que la sustancia llegue al estómago (fenómeno de re-reflujo).³²

Independientemente de los mecanismos causantes del reflujo, los pacientes con HH y RGE tienen mayor número de episodios y mayor exposición al ácido. A mayor tamaño de la HH, mayor severidad de la exposición al material refluído y mayor severidad de la esofagitis. Los pacientes con esofagitis y los pacientes con Barrett tienen mayor prevalencia de HH.²⁹

En suma, la importancia de la hernia hiatal en la ERGE ha sido demostrada en numerosas investigaciones. Los episodios de reflujo ácido relacionados con las RTEEI son más frecuentes en pacientes con HH. A mayor tamaño de la HH, mayor incompetencia del EEI ya que la acción del hiato esofágico diafragmático (esfínter externo) está ausente. En los pacientes con HH, el *clearance* esofágico está disminuido. Por ello, la hernia hiatal aparece asociada a un mayor incremento de la exposición a reflujo ácido del esófago, a una mayor prevalencia de esofagitis y a defectos en la peristalsis del esófago distal.

En pacientes sin hernia hiatal, la hipotensión del EEI es infrecuente y el 80% de los episodios de RGE son causados por las RTEEI y por las relajaciones prolongadas del EEI provocadas por la deglución para permitir el paso del bolo alimenticio, 60,2% (51,7%-68,2%) y 17,6% (9,3%-24,1%), respectivamente.²⁶

Otros factores intervinientes

- La *distensibilidad de la UEG (compliance)* es mayor en los pacientes con ERGE.
- El *vaciamiento gástrico*. El anormal vaciamiento gástrico puede contribuir al desarrollo de la ERGE por incremento de la presión intragástrica provocando un gradiente de presión. Por ello, algunos autores se han preguntado si la ERGE no comienza en el estómago. Este aún continúa siendo un tema controvertido. Si bien se ha demostrado una demora en el vaciamiento gástrico especialmente para los sólidos en pacientes con reflujo, lo que induciría a pensar que tal lentitud es un factor importante en la génesis del RGE, esta tesis es discutida. No solo no se ha podido demostrar una mayor exposición al ácido en el esófago en pacientes con retardo en el vaciamiento gástrico, sino tampoco se ha observado en pacientes medicados con cisapride una disminución del tiempo de exposición al ácido, ni una disminución en el número de episodios de reflujo.³³

Por el contrario, el enlentecimiento en el vaciamiento del estómago proximal sí parece ser un factor en la producción de reflujo. Se ha demostrado que el vaciamiento del estómago proximal es más lento en los pacientes con enfermedad por reflujo y la recuperación del tono también, no así del estómago distal. En estos pacientes, el número de episodios de reflujo ácido es mayor.³⁴

La inspiración profunda, las relajaciones del EEI por la deglución y el aumento de la presión intra-abdominal ("straining") provocan el resto de los episodios de RGE.

Composición del material refluído

El desarrollo de nuevos métodos de diagnóstico y cuantificación de episodios de reflujo permitió una mejor comprensión y tipificación del contenido del material refluído (ácido, mixto, gas). La pH-impedanciometría (pH-IM) permite detectar episodios de reflujo no ácidos no detectados por la pHmetría. En la década del 80 se demostró que episodios de reflujo con un pH > 4 exacerbaban los síntomas en más del 50% de los sujetos estudiados. Hoy podemos explicar la persistencia de síntomas en pacientes bajo medicación con IBP. Con pH-IM se demuestra que los IBP no reducen ni el número total de episodios de reflujo ni la extensión proximal. Sí, en cambio, se determinó que los IBP disminuyen el número de episodios de reflujo ácido a favor de los episodios débilmente ácidos (pH entre 4 y 7) y/o alcalinos (pH > 7).

Síntesis

El RGE se produce por una alteración anatómica y/o funcional de la unión esofagogástrica y del esfínter esofágico inferior. La hernia hiatal está altamente asociada al reflujo gastroesofágico.

El mecanismo de producción de reflujo progresivo sería el siguiente: hiato diafragmático amplio e ineficaz - hernia hiatal - EEI hipotensivo - reflujo hacia el esófago del contenido del estómago - disminución del *clearance* esofágico - disminución del vaciamiento del estómago superior - más reflujo - inflamación/esofagitis - más reflujo. De este modo se establece un círculo vicioso estimulado además por el tipo y la forma de ingesta, los hábitos alimentarios y de vida.

La falencia o ausencia de los mecanismos defensivos aumenta aún más el daño producido por el material refluído.

Diagnóstico

El diagnóstico de ERGE se realiza por el cuadro clínico, por la respuesta a la prueba de supresión ácida con IBP y/o por la comprobación de esofagitis o metaplasia en el esófago distal por endoscopia y/o

por determinaciones de pH con catéter o cápsula o por impedanciometría (pH-IM).

Síntomas

En la práctica clínica, el diagnóstico de reflujo gastroesofágico se realiza por los síntomas típicos: pirosis diurna y/o nocturna y las regurgitaciones. El interrogatorio con un cuestionario específico validado que registra la frecuencia y severidad de los síntomas ha demostrado mayor especificidad que los cuestionarios híbridos y es una herramienta útil para evaluar la respuesta terapéutica.³⁵

La prevalencia de pirosis y regurgitaciones es tan alta en la población con reflujo gastroesofágico que se considera que el diagnóstico de ERGE es factible solo por los síntomas. Sin embargo, estos síntomas tienen alta sensibilidad pero baja especificidad. Una prueba pragmática muy utilizada por los médicos clínicos como test diagnóstico de ERGE es el denominado test de los inhibidores de la bomba de protones. Consiste en medicar al paciente por 4 u 8 semanas y evaluar la respuesta terapéutica. Si el paciente tiene síntomas típicos y además una buena respuesta sintomática a la medicación con IBP, se puede inferir que padece de ERGE. Pero esta forma de diagnóstico tiene una sensibilidad y especificidad limitada.

Debido a la alta prevalencia de síntomas de reflujo en la población general, muchos pacientes son atendidos en centros de atención primaria en los que, tanto el diagnóstico como el tratamiento están basados solo en los síntomas. Dent y cols. utilizaron un cuestionario validado para síntomas de reflujo con el fin de evaluar su utilidad en el diagnóstico de ERGE cuando es utilizado por médicos generalistas, de familia y/o gastroenterólogos, y concluyeron que la sensibilidad y especificidad sobre el diagnóstico de ERGE basado en los síntomas, es del 62% y 67%, respectivamente, con el cuestionario y que la prueba de los IBP no adiciona precisión al diagnóstico.³⁶

Otros estudios han arrojado resultados similares, por lo cual se coincide en señalar que el test diagnóstico de IBP tiene baja sensibilidad y especificidad, no están definidas la dosis ni la duración y no hay establecido un índice de respuesta preciso; en consecuencia no debe ser considerado como test diagnóstico. En razón de su baja sensibilidad y especificidad, los cuestionarios de síntomas tienen un papel muy limitado en los ensayos clínicos, por lo cual el diagnóstico de ERGE debería realizarse no solo por los síntomas sino también con estudios complementarios que permitan una comprobación objetiva de reflujo. En la práctica clínica diaria, como estos métodos de diagnóstico son invasivos y difíciles de realizar a todos los pacientes, en la mayoría de ellos el diagnóstico de ERGE es realizado solo por los síntomas e inmediatamente medicados con IBP.

Radiología

Mediante un estudio radiológico contrastado por ingesta oral de bario, cambiando de posición al paciente y con un radiólogo avezado, se puede visualizar la hernia hiatal, evaluar su tamaño y demostrar reflujo espontáneo o provocado. Permite además evaluar el vaciamiento esofágico y sospechar un trastorno motor esofágico así como determinar úlceras y/o estenosis.

Sin embargo, durante un estudio con radiología contrastada, la visualización de reflujo con maniobras provocadoras o sin ellas puede estar ausente en los pacientes con ERGE. Más aún, con este procedimiento pueden llegar a detectarse episodios de reflujo de bario en sujetos sanos.³⁷

En consecuencia, la sensibilidad de la radiología contrastada como prueba de RGE es muy baja. La radiología seriada esofagogastroduodenal no es, pues, un elemento principal de diagnóstico en la ERGE.

Por el contrario, el estudio radiológico contrastado resulta de utilidad en la evaluación prequirúrgica y posquirúrgica del paciente con ERGE, para evaluar presencia y tamaño de la hernia hiatal, dilatación esofágica, estenosis y/o úlceras, retardo en el vaciamiento esofágico, acortamiento esofágico, etc. (Figs. 2 y 3).

Endoscopia

Es interesante destacar que, en la práctica, se considera que la endoscopia está indicada solo cuando hay signos de alarma en la presentación clínica. Los signos de alarma incluyen: disfagia, odinofagia, hemorragia digestiva, pérdida de peso involuntaria, saciedad temprana o edad de presentación mayor de 55 años, para descartar complicaciones y/o cáncer.

El lugar de la endoscopia en el algoritmo de estudio de la ERGE no está determinado. En las guías de práctica clínica de algunas sociedades científicas se recomienda, en presencia de síntomas típicos, medicación por 4 a 8 semanas con IBP. Ante la persistencia de los síntomas, algunos expertos aconsejan un ciclo igual con doble dosis. Si no hay respuesta para el control de los síntomas o esta es incompleta, entonces se solicita una endoscopia. A pesar de ello actualmente, en la práctica clínica, la endoscopia es el estudio más solicitado a los pacientes con síntomas de RGE. La endoscopia evalúa el daño de la mucosa esofágica y confirma el diagnóstico de ERGE cuando se observa esofagitis erosiva (Figs. 4 y 5).

Endoscópicamente se define como esofagitis por reflujo la visualización de erosiones en la mucosa del esófago distal. La esofagitis por reflujo es la manifestación más importante de la repercusión de la ERGE sobre la mucosa esofágica. Tiene la ventaja de ser fácilmente documentada por visualización directa a

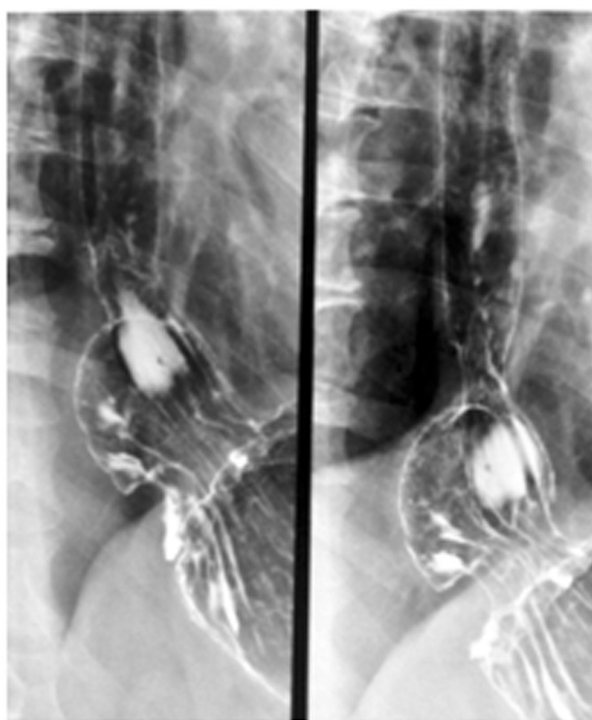


Figura 2. Hernia hiatal por deslizamiento

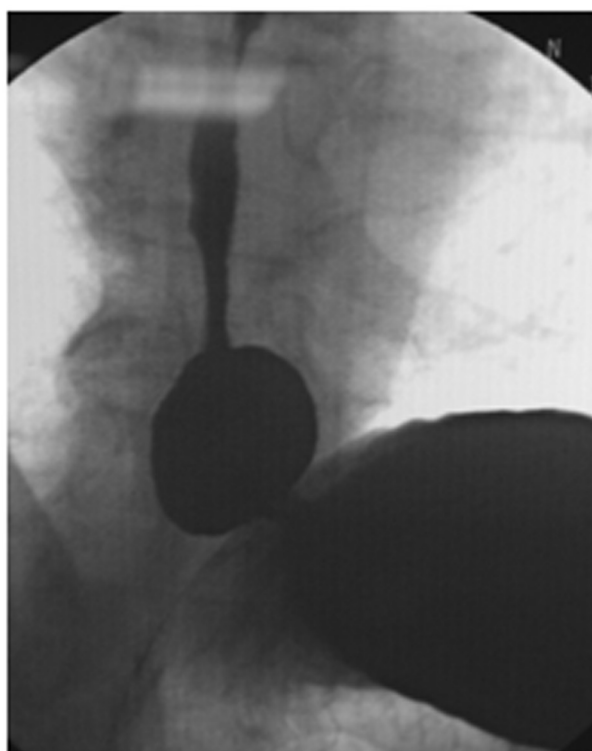


Figura 3. Hernia hiatal. Reflujo espontáneo

través de una endoscopia y es un fuerte y objetivo criterio de diagnóstico de ERGE. Actualmente se considera que, si el paciente tiene síntomas típicos y se detecta esofagitis erosiva en la endoscopia, no

se necesita realizar otro estudio para establecer diagnóstico de ERGE.³⁸

A pesar de ello, es importante destacar la poca correlación sintomática entre los síntomas de RGE y

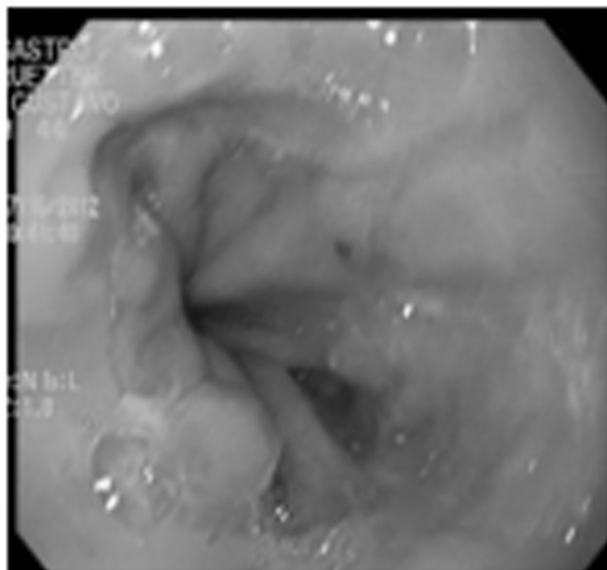


Figura 4. Hernia hiatal

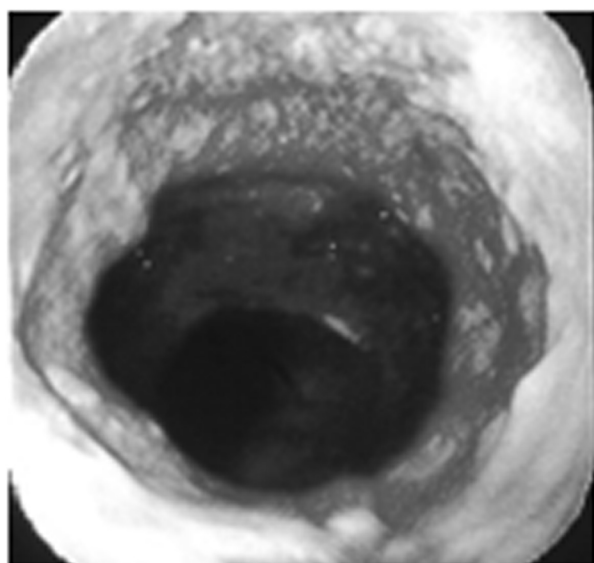


Figura 5. Esofagitis severa. Los Ángeles D

los hallazgos endoscópicos. La endoscopia confirma pero no descarta la ERGE. Aproximadamente la mitad de los pacientes con síntomas típicos padecen la forma no erosiva (sin esofagitis) de la enfermedad, no diagnosticada por endoscopia. La intensidad de los síntomas no correlaciona con los hallazgos endoscópicos. De hecho muchos pacientes con esofagitis erosiva no tienen síntomas.

La endoscopia permite evaluar los resultados del tratamiento de la esofagitis y su eventual curación. Para ello y especialmente para unificar criterios y evaluar resultados terapéuticos, es importante utilizar una clasificación. Una de las clasificaciones de esofagitis por reflujo, creada para unificar criterios de diagnóstico y facilitar la comparación de incidencia, prevalencia y resultados terapéuticos, es la de Savary y Miller (Tabla 1), muy empleada hasta hace pocos años.³⁹

En nuestro grupo de trabajo, esta clasificación nos ha parecido y nos sigue pareciendo de gran utilidad y la hemos empleado durante muchos años.

Actualmente la clasificación de esofagitis más aceptada y utilizada es la de Los Ángeles (Tabla 2), la cual ha sido validada en lo que respecta a la posible variación entre observadores y, por lo tanto, es la recomendada.^{40,41}

Este grupo de pacientes con síntomas de reflujo y esofagitis se clasifican como pacientes con enfermedad por reflujo erosiva (*Erosive Reflux Disease-ERD*) (Fig. 6).

El grupo de pacientes con metaplasia columnar en el esófago distal se clasifica como pacientes con esófago de Barrett (EB) (Fig. 7).

De todos modos, una endoscopia normal puede no descartar el diagnóstico de ERGE ya que el 70% de los pacientes con pirosis y regurgitación no tienen lesiones de la mucosa observables por endoscopia. Se los clasifica, entonces, como con enfermedad por reflujo no erosiva (*Non Erosive Reflux Disease-NERD*) (Fig. 8).

Estos tres grupos tienen características bien diferentes y asimismo metodologías de estudio, tratamiento y seguimiento diferentes por los cual serán desarrolladas por separado.⁴²

Histología

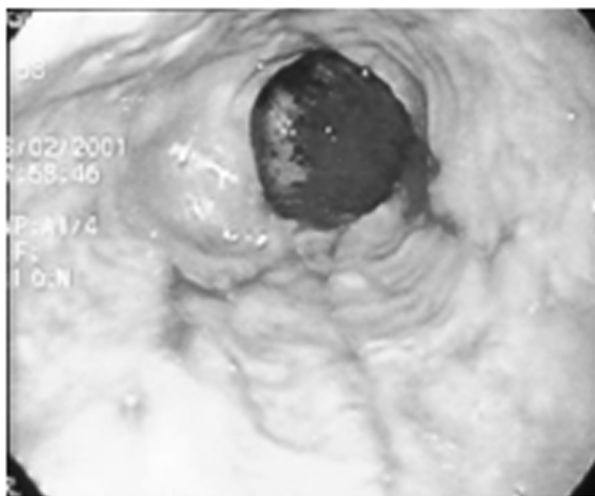
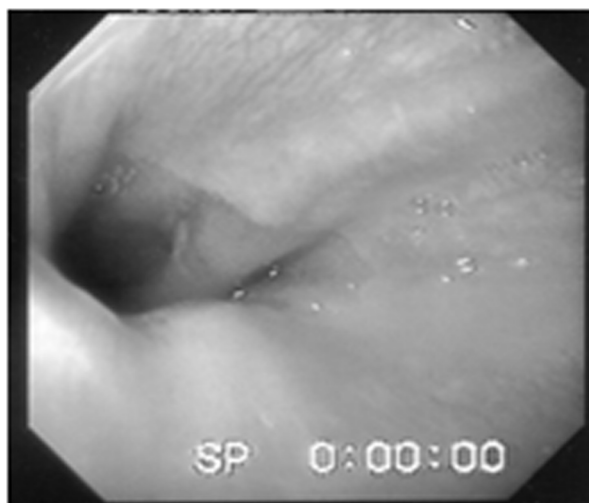
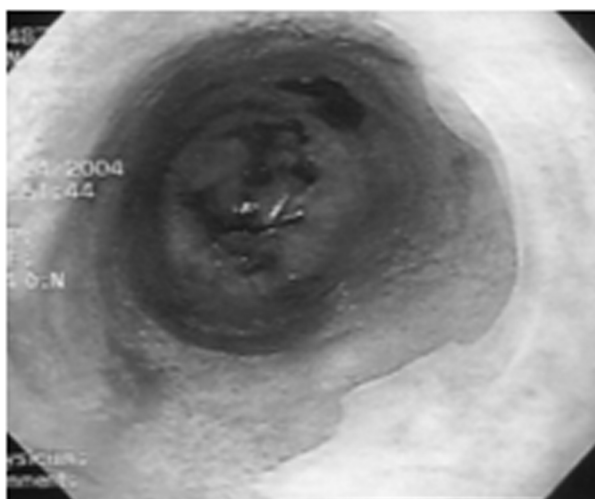
Como los hallazgos histológicos sugestivos de ERGE basados en los criterios de Ismail Beigi –hi-

Tabla 1. Esfagitis por reflujo. Clasificación de Savary-Miller

Grado	Mucosa esofágica
1	Erosiones aisladas no confluentes
2	Erosiones confluentes que no toman toda la circunferencia
3	Erosiones confluentes que toman toda la circunferencia
4	Estenosis, úlceras, esófago de Barrett

Tabla 2. Esofagitis por reflujo. Clasificación de Los Ángeles

Grado	Mucosa esofágica
A	1 o más erosiones de la mucosa < de 5 mm con una extensión no mayor de un pliegue esofágico.
B	1 o más erosiones de la mucosa > de 5 mm con una extensión no mayor de dos pliegues esofágicos
C	1 o más erosiones de la mucosa confluentes con una extensión de dos o más pliegues esofágicos pero que engloba menos del 75% de la circunferencia
D	1 o más erosiones de la mucosa confluentes con una extensión > 75% de la circunferencia

**Figura 6.** ERD**Figura 8.** NERD**Figura 7.** Barrett

perplasia basal, elongación de las papilas e infiltración con neutrófilos y/o eosinófilos⁴³— pueden ser hallados aun en sujetos normales, o no hallarse en pacientes con ERGE, no se recomienda la toma de biopsias al azar en pacientes con síntomas de RGE y endoscopia normal.

En los pacientes con ERD, no se recomienda la toma de biopsias de la mucosa esofágica.

La *American Society for Gastrointestinal Endoscopy* (ASGE) recomienda que, cuando se diagnostica una esofagitis por endoscopia, las biopsias de la mucosa deben ser tomadas solo en las siguientes circunstancias: úlceras irregulares y/o profundas, esofagitis proximal, lesiones elevadas o visibles, estenosis de aspecto maligno, o ante un paciente inmunocomprometido, para descartar malignidad o enfermedad infecciosa.⁴⁴

La presencia de metaplasia columnar en el esófago distal se conoce con el nombre de esófago de Barrett (EB); en estos pacientes el cambio mucoso se encuentra por encima del cardias (véase Fig. 7). Por ser considerado el EB una enfermedad preneoplásica, la toma de biopsias en estos pacientes es obligatoria.

Estudios funcionales del esófago ***pH*metría ambulatoria de 24 horas**

La *pH*metría es considerada el estudio *gold standard* para el diagnóstico de reflujo gastroesofágico

patológico y su correlación sintomática, con una sensibilidad y especificidad del 93% y 100%, respectivamente.⁴⁵

Este estudio se realiza a través de un catéter nasoesofágico que cuenta con 3 sensores distales de pH, los cuales deben quedar ubicados a 5, 10 y 15 cm por encima del esfínter esofágico inferior (EEI), con el objetivo de poder detectar las variaciones del pH en el esófago secundarias a los episodios de reflujo ácido en 24 horas. El paciente debe suspender su medicación con IBP durante las 2 semanas previas al estudio, los bloqueantes H2 por 1 semana y los antiácidos por 24-48 horas. El sensor del catéter debe ser calibrado antes de su colocación. Una vez calibrado se requiere conocer con exactitud la ubicación del EEI, a través de una manometría, para poder así colocar el catéter dejándolo suspendido con el sensor de pH en la luz del esófago a 5 cm por encima del extremo proximal del EEI. Dicha ubicación, a 5 cm del esfínter, ha sido consensuada desde los primeros trabajos del británico Spencer en 1969 y el de los norteamericanos Johnson y DeMeester en 1974. Históricamente^{44,45} se ha elegido esta ubicación debido a que era lo suficientemente cercana a la unión esofagogastrica (UEG) como para detectar los episodios de reflujo, pero a su vez estaba a una distancia prudencial como para evitar una migración inadvertida del catéter hacia el estómago. Sin embargo, no existe evidencia para sustentar el argumento de que esta es la ubicación óptima para el correcto diagnóstico de la ERGE.

Recientemente se ha demostrado con mediciones por debajo de los 5 cm y a los 5 cm, una mayor exposición al ácido en los centímetros distales del esófago y aun intraesfinteriana en pacientes con estudios de pH con *score* en rango normal.⁴⁸ De hecho, la patología esofágica de la mucosa (esofagitis o metaplasia) se localiza usualmente en los centímetros distales del esófago cercanos al cardias. El catéter, una vez posicionado con control manométrico para ubicar el EEI, se conecta a un receptor encargado de recopilar los datos obtenidos durante el tiempo que dure el estudio. El paciente debe realizar una actividad diaria y alimenticia lo más similar posible a la que acostumbra habitualmente y registrar los momentos en los que ingiere bebidas y/o alimentos así como también cuando se encuentra en posición de pie y acostado, y además registrar los síntomas. Una vez cumplidas las 24 horas se retira el catéter y se recoge la información recolectada por el receptor. Esta información es procesada a través de un software, el cual permite analizar las variaciones del pH en la luz del esófago, la correlación sintomática con dichas variaciones y seis variables que se detallan a continuación:

- Porcentaje de tiempo total en el cual el pH es < 4 en la luz del esófago (normal: < 4,3%).
- Porcentaje de tiempo en el cual el pH es < 4 en la luz del esófago, **de pie**.

- Porcentaje de tiempo en el cual el pH es < 4 en la luz del esófago, **acostado**.
- Número total de episodios con reflujo, pH < 4.
- Número de episodios de reflujo con duración superior a 5 minutos.
- Duración del episodio de reflujo más largo.

Se tienen en cuenta por separado los períodos en los que el paciente permanece erguido o en decúbito, así como el período posprandial. Para la valoración global se utiliza un puntaje, el más empleado es el *score* de puntuación descrito por Johnson/DeMeester, en 1974, posteriormente modificado por DeMeester, en el cual se recogen los valores de las 6 variables estudiadas, considerándose normal un valor < 14,7. Este valor se obtiene del cálculo matemático y estadístico, comparando las 6 variables descritas anteriormente en cada paciente en particular, en relación con los valores considerados normales, obtenidos del trabajo original de Johnson/DeMeester sobre 50 voluntarios sanos, publicado en 1974.⁴⁷

$$\text{Fórmula: individual score} = \frac{\text{Pt Value} - \text{Normal_Mean} + 1}{\frac{\text{Valor normal} < 14,7}{\text{Normal_SD}}}$$

Dos de estas variables consideradas en el *score* de DeMeester analizan en forma indirecta el *clearance* esofágico. Ellas son: el número de episodios de reflujo > 5 minutos y la duración del episodio de reflujo más largo. A su vez, el tiempo promedio del *clearance* esofágico puede ser calculado mediante la división entre tiempo total (en minutos) con pH < 4 sobre el número total de episodios de reflujo.

¿Qué tipo de pacientes deberían ser estudiados con pHmetría?

Actualmente, la mayoría de los grupos de trabajo sostienen que la pHmetría debería ser realizada solo al grupo de pacientes sin lesiones endoscópicas visibles o con síntomas atípicos. Sin embargo, otros aconsejan solicitarla de forma rutinaria en todos los pacientes en plan quirúrgico. Una pHmetría de 24 horas patológica es el factor pronóstico favorable más importante para una cirugía antirreflujo exitosa, y la buena evolución posoperatoria de un paciente con ERGE depende más de un correcto diagnóstico e identificación de la patología que de su severidad.

Por otra parte, en pacientes que presentan síntomas extraesofágicos como tos crónica, carraspera, laringitis, etc., la pHmetría es de gran utilidad para la evaluación de la correlación entre los episodios de reflujo y los síntomas extraesofágicos.

Siguiendo las *Guidelines* de la Sociedad Norteamericana de Cirujanos Gastrointestinales y Endoscopistas⁴⁹ (SAGES, o ASGE según sus siglas en inglés) se recomienda que en ausencia de evidencias

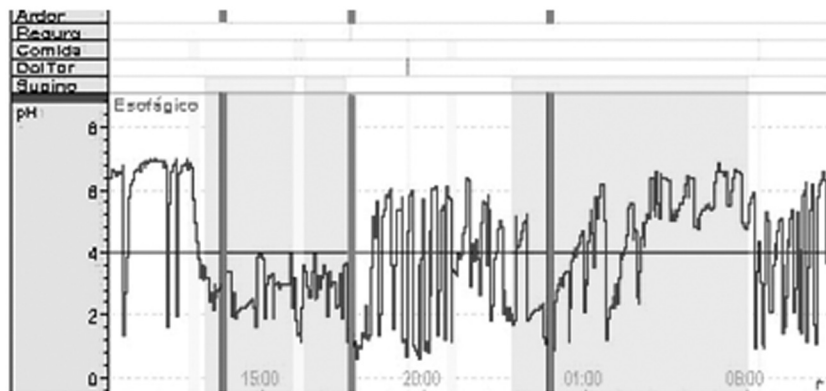


Figura 9. Gráfico de una pHmetría de 24 horas con score de Johnson/DeMeester patológico

endoscópicas de reflujo, el estudio actual considerado como el de referencia (*gold standard*) y el más objetivo para el diagnóstico de reflujo gastroesofágico patológico es pHmetría esofágica ambulatoria de 24 horas. De las variables que se obtienen de este estudio, el tiempo total de exposición de la mucosa esofágica a un pH < 4 es la variable considerada con mayor sensibilidad y especificidad (normal: < 4,3%). Pero la precisión de este estudio disminuye en pacientes con NERD.

Como alternativa, la SAGES recomienda la pHmetría de 48 horas inalámbrica con cápsula Bravo (*pH Bravo System Wireless*), la cual ha demostrado una mayor tolerabilidad por parte de los pacientes y permite realizar un estudio más prolongado de 48 a 96 horas.

pHmetría inalámbrica con cápsula Bravo

El sistema Bravo se compone de una cápsula (25 mm largo × 6 mm ancho y 5,5 mm de diámetro) con una batería transmisora de radiofrecuencia y un sensor de pH (Figs. 10 y 11). Este sensor es capaz de captar variaciones del pH esofágico cada 6 segundos y emitir dicha información a un receptor externo (en la cintura del paciente) por radiofrecuencia, cada 12 segundos. La cápsula debe ser colocada con visión directa con control endoscópico en la mucosa esofágica a 6 cm por encima de la UEG. Dicha localización se ha estandarizado así debido a que no se mide el EEI con una manometría previa a su colocación.⁴⁵

La colocación de la cápsula se inicia mediante la localización videoendoscópica de la unión esofagogástrica. Se calcula que el extremo proximal EEI finaliza a 1 cm por encima del cambio mucoso. Es decir, la técnica consiste en colocar la cápsula a 5 cm por encima del EEI, pero por endoscopia es correcto decir que se coloca a 6 cm del cambio mucoso.

La cápsula queda adherida a la mucosa esofágica durante 5 días aproximadamente y posteriormente se desprende y elimina en forma natural. La técnica



Figura 10. Equipo completo del sistema Bravo

de colocación es sencilla; en el 95% de los casos se logra una correcta implantación, con excelente tolerabilidad por parte de los pacientes.^{50, 51}

A su vez presenta como ventaja la posibilidad de realizar mediciones por un tiempo más prolongado y alcanzar resultados más específicos en comparación con las 24 horas de la pHmetría con catéter. La posibilidad de extender el estudio de pH hasta 96 horas que brinda esta tecnología permite, en caso de ser necesario, estudiar a un paciente durante 48 horas sin medicación y posteriormente otras 48 horas con medicación, lo cual objetiviza una más completa medición cuantitativa del reflujo y además permite evaluar la eficacia de la medicación.

El objetivo de la pHmetría inalámbrica con cápsula Bravo fue mejorar la calidad del estudio y la tolerabilidad y empatía de los pacientes, disminuyendo las inevitables molestias ocasionadas por la utilización del catéter, como la irritación nasal, oral y faríngea, y evitando el pudor social generado en los pacientes al

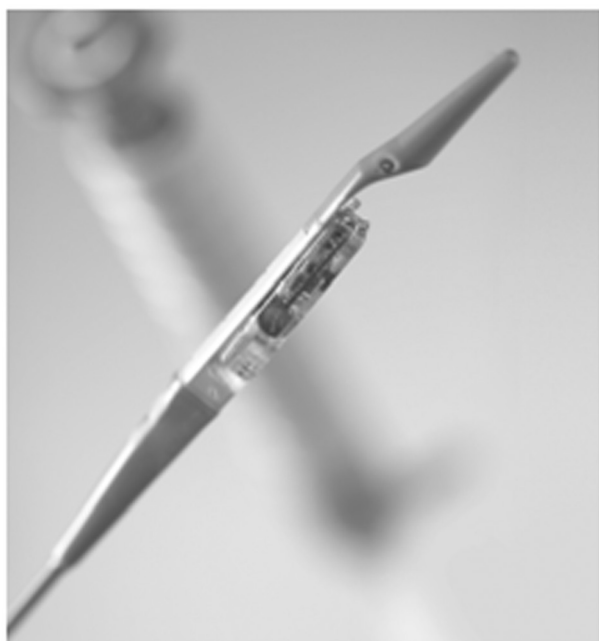


Figura 11. Cápsula Bravo

tener que realizar su actividad diaria con un catéter nasal durante 24 horas. A su vez, al estar implantada y fija en la pared del esófago, no presenta una desventaja del catéter como la eventual migración. Por otra parte, se ha detectado que –como consecuencia de las desventajas y molestias generadas con la pHmetría convencional por el procedimiento de colocación del catéter nasoesofágico y por la tolerancia a este en las actividades habituales– los pacientes limitan su actividad diaria convirtiéndola en más sedentaria durante la monitorización del pH y generando así, en muchos casos, menor cantidad de episodios de reflujo ácido y finalmente falsos negativos. En cambio, el procedimiento de la colocación de la cápsula se realiza bajo control endoscópico y con anestesia general, lo que lo hace altamente aceptado y tolerado por parte de los pacientes.⁵²

La medición de pH con cápsula Bravo mejora el rendimiento diagnóstico entre un 10 y un 20% con respecto a la pHmetría convencional, al prolongarlo a 48 horas.

Las ventajas consideradas del sistema Bravo son las siguientes:

- Colocación con anestesia general y/o sedación
- Mayor tolerabilidad y aceptación de los pacientes
- Evaluación de las variaciones del pH durante 48 y/o 96 horas
- Posibilidad de evaluar a los pacientes sin medicación durante las primeras 48 horas y con medicación las segundas 48 horas
- Mayor sensibilidad en los resultados
- Mejor análisis de la correlación sintomática
- Ventaja económico-laboral (el paciente no tiene

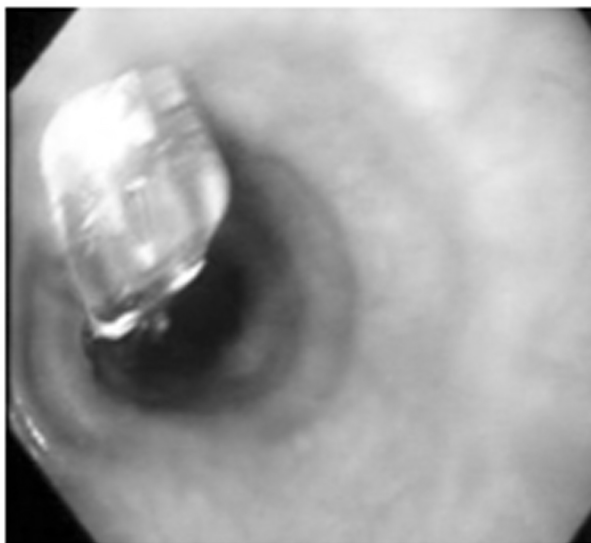


Figura 12. Cápsula implantada en la mucosa esofágica por videoendoscopia digestiva alta (VEDA)

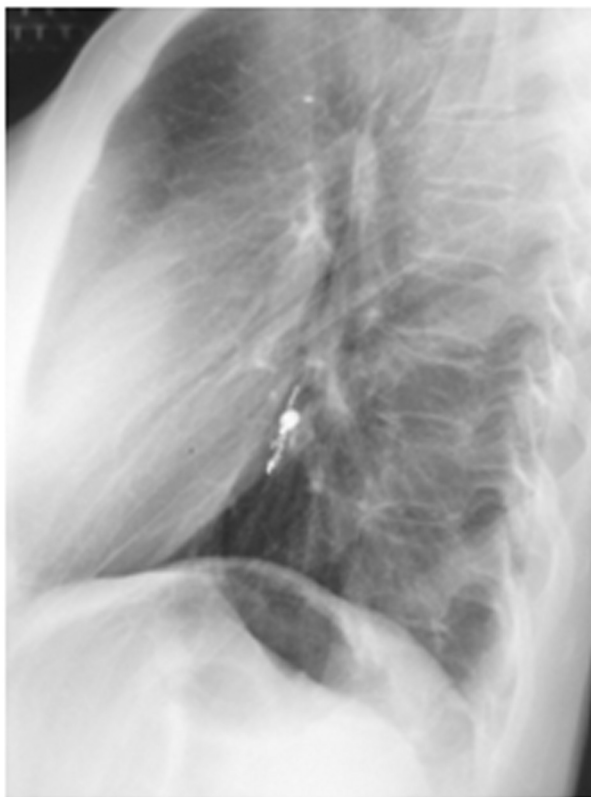


Figura 13. Control de la cápsula por Rx de tórax

necesidad de ausentarse de su actividad laboral durante el estudio).

La cápsula Bravo® (*Bravo pH System Wireless, Given image*) fue autorizada en la Argentina por la ANMAT en diciembre del año 2011. Desde 2013 la aplicamos a nuestros pacientes en el Instituto Argentino de Diagnóstico y Tratamiento (IADT) con excelente tolerancia.

Manometría

La manometría esofágica consiste en colocar una sonda compuesta por varios sensores de presión a través de la boca o la nariz con el fin de analizar las presiones estáticas y dinámicas desde la luz esofágica mostrando la actividad motora del esófago. Se introduce y se progresa hasta llegar al estómago. Una vez ubicada en el estómago, se retira hasta ubicar el EEI y determinar su presión basal y la relajación con la ingesta de tragos de 5 mL. Luego se retira el catéter 3 cm por encima del extremo proximal del EEI y se realizan 10 degluciones de 5 mL de agua cada una para evaluar la motilidad del cuerpo esofágico.

En todos los individuos la barrera que permite que el contenido gástrico se mantenga en el estómago es el esfínter esofágico inferior (EEI). Si bien no existen puntos de referencia anatómicos para localizarlo, con la manometría este puede ser identificado al retirar el catéter desde el estómago hacia el esófago observando una zona con un aumento de presión por sobre la presión basal gástrica. Esta zona de alta presión (ZAP) está siempre presente salvo en dos situaciones: durante la deglución, donde desaparece momentáneamente o se relaja para permitir el pasaje del alimento al estómago, y durante el eructo para permitir la salida de gas desde el fundus distendido. En los pacientes con reflujo gastroesofágico se observa disminución transitoria y/o permanente de esta zona de alta presión o barrera antirreflujo.⁵³

Para que el EEI mantenga una correcta función depende de tres características fundamentales: la presión, su longitud total y la longitud intraabdominal (que es la porción del EEI que está expuesta a los aumentos de la presión intraabdominal).⁵⁴

Durante un estudio manométrico se deben determinar estas tres características del EEI. Hay consenso en considerar un EEI como defectuoso cuando al menos una de las siguientes características está presente: un promedio de presión del EEI < 6 mm Hg, una longitud del EEI de 2 cm o menos y/o una longitud intraabdominal del EEI de 1 cm o menos. Se ha descrito que, a mayor sumatoria de estas características en la manometría, mayor es la probabilidad de presentar reflujo patológico. Zaninotto y cols. han referido que, de observarse la presencia de las tres características, la probabilidad de reflujo se eleva al 92%.¹⁷

Conclusión:

- La manometría no es un estudio útil para el diagnóstico de RGE.
- Es de gran utilidad para estudiar las características del EEI, ubicación, presión, longitud y relajación.
- Permite evaluar los trastornos motores que acompañan a los pacientes con ERGE y descartar alteraciones motoras primarias.
- Es de gran ayuda para evaluar la motilidad esofágica en los pacientes en plan de cirugía antirreflujo.

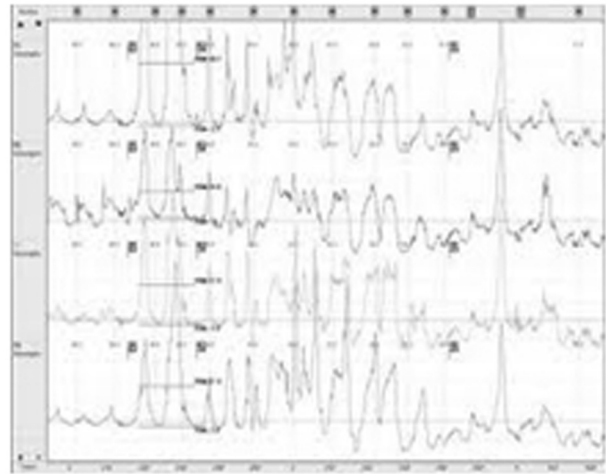


Figura 14. Manometría convencional

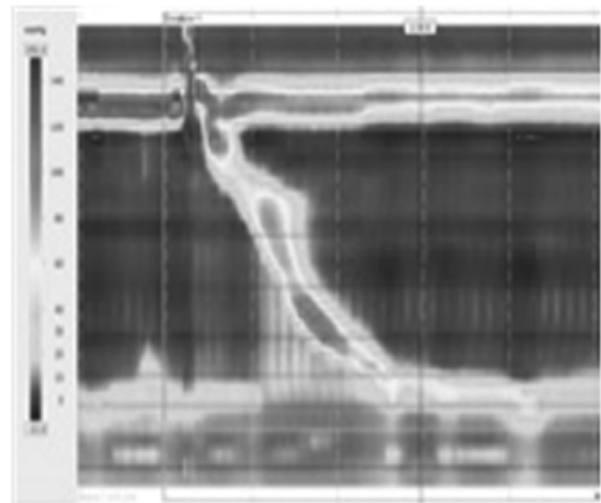


Figura 15. Manometría de alta resolución

Sin embargo, la manometría convencional presenta ciertas limitaciones.

- No existe una metodología bien definida para la evaluación de la relajación del EEI y de la función del cuerpo esofágico.
- No existe una disposición sobre cuánto debe ser el tiempo para una correcta relajación del EEI.
- No existe una distinción exacta para diferenciar las presiones del cuerpo esofágico secundarias al bolo alimenticio, el espasmo y las contracciones peristálticas.

Con el advenimiento de la manometría de alta resolución (HRM: *High Resolution Manometry*) y la posterior nueva clasificación propuesta por el grupo de Chicago se han mejorado estas deficiencias.^{55,56}

A diferencia del de la manometría convencional, el catéter utilizado en la HRM se caracteriza por la presencia de un mayor número de sensores de presión espaciados por 1 cm o menos. Esta nueva

tecnología permite ver y analizar los datos manométricos transpolados a una imagen que construye una topografía de presión en forma tridimensional, constituida por diferentes colores que representan los diferentes valores de presión. Esta topografía de presión está sincronizada en el tiempo (eje de las *x*) y con las localizaciones de los sensores en el cuerpo esofágico (eje de las *y*).

Las ventajas de esta técnica sobre la manometría convencional son su facilidad y rapidez para realizar estudios de alta calidad, lo que permite la confección de medidas objetivas estándar para la evaluación del peristaltismo esofágico y del EEI. A su vez, el proceso de interpretación es más intuitivo, por lo cual resulta más fácil y rápido de aprender.

La manometría de alta resolución permite una evaluación más clara, completa y fácil de interpretar. Y también la relación entre los componentes de la barrera antirreflujo, tales como el EEI, el diafragma y el *clearance* esofágico, se logra graficar mejor.

PH-Impedanciometría (pH-IM)

En 1991, Silny describió una manera de detectar el movimiento del bolo en la luz esofágica, a través de la impedancia multicanal.⁵⁷ La impedancia es la resistencia al paso de la corriente entre dos anillos y es inversamente proporcional a la conductividad, por lo cual el material líquido, que tiene alta conductividad, tendrá baja impedancia, y el aire, que tiene baja conductividad, tendrá alta impedancia. El método consiste en 2 anillos metálicos que crean un campo de impedancia en ese espacio. El catéter presenta 4 campos de impedancia que deben ser colocados en el esófago distal a 3, 5, 7 y 9 cm por encima del EEI, y 2 campos en el esófago proximal: a los 15 y 17 cm, por encima del EEI. Los cambios están determinados por la concentración iónica alrededor del catéter de impedancia. Los campos, separados por espacios mínimos, generan una dirección del flujo, que en el caso del reflujo gastroesofágico es retrógrado, y en la deglución es anterógrada (Figs. 16 y 17).

El movimiento del bolo y pasaje a través de los anillos de impedancia fue validado a través de la impedancia-videofluoroscopia combinada. La impedancia se mide en ohmios: con lo cual el aumento reflejará un tránsito de aire, y el descenso, presencia de líquidos en la luz esofágica.

La pHmetría sola tiene una excelente sensibilidad (77-100%) y alta especificidad (85-100%) para el reflujo ácido, pero es poco sensible para detectar episodios sintomáticos de reflujo débilmente ácidos o no ácidos.

La impedanciometría con el agregado del canal de pH al catéter de impedancia (pH-IM), permitió la identificación del total de los eventos de reflujo que se producen durante el período estudiado, clasificando cada evento en ácido (pH menor de

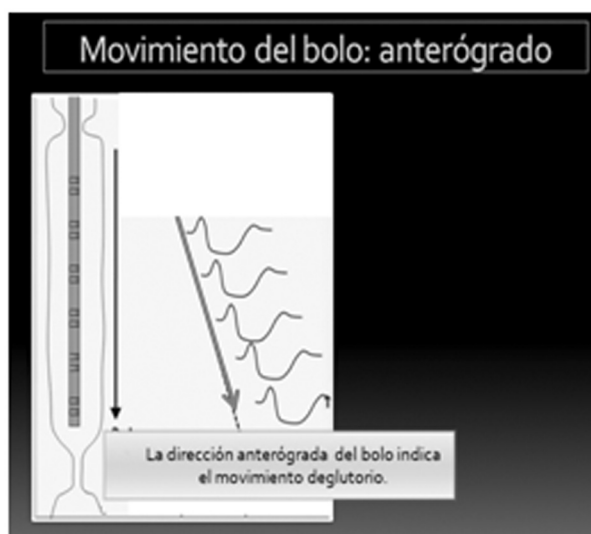


Figura 16. Impedanciometría

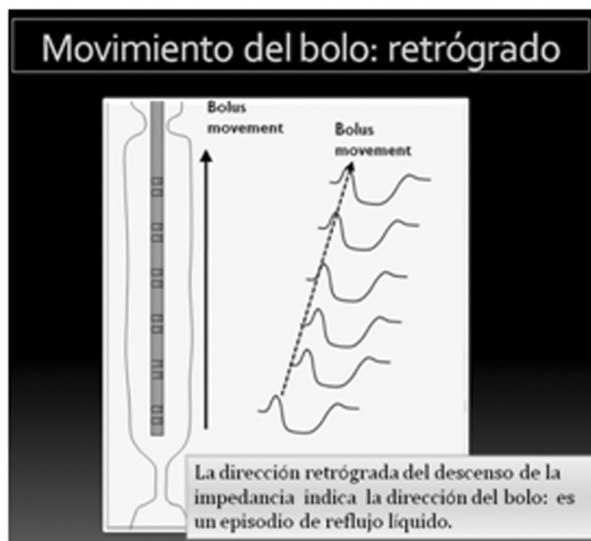


Figura 17. Impedanciometría

4), débilmente ácido (pH entre 4 -7) y débilmente alcalino (mayor de 7) y determinando también la naturaleza del material refluído (gas, líquido o mixto) (Figs. 18 y 19).

Esta posibilidad de detectar el reflujo no ácido representó un gran avance para comprender mejor la fisiopatología de la enfermedad por reflujo gastroesofágico. Para el paciente no existe ninguna diferencia en el procedimiento con respecto a la pHmetría alámbrica: el catéter es del mismo diámetro (2,1 mm) y se coloca por vía transnasal con lubricación anestésica local.

Un reciente consenso de expertos⁵⁷ sugirió que el agregado de la impedancia a la monitorización de pH aumentó la sensibilidad del método a un 90%.

Los valores normales para la pH-impedancia fueron establecidos a partir de un grupo de 60 volunta-

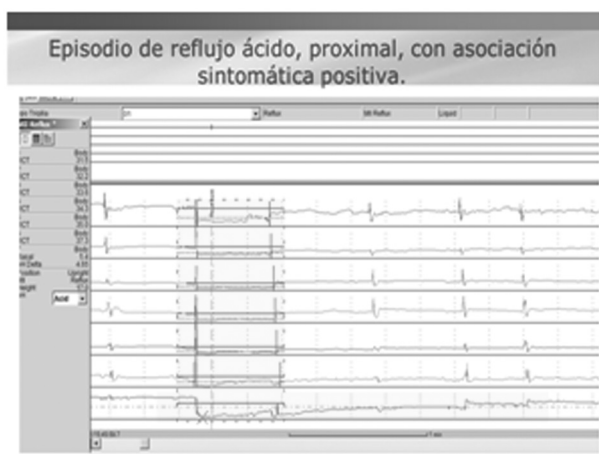


Figura 18. pH-Impedanciometría



Figura 19. pH-Impedanciometría

rios sanos y asintomáticos, con valores de referencia para el número de reflujo totales con tratamiento con IBP y sin él⁵⁸. Sin embargo, el diagnóstico definitivo del resultado de este estudio no depende exclusivamente del número de episodios de reflujo, sino del contexto entre estos, la duración de los episodios, la clasificación química y sobre todo la asociación con los síntomas.

Una de las desventajas de este estudio es la lectura y el análisis del trazado. Si bien existe un método de *autoscan* en los programas actuales, no es fiable, sobre todo cuando la línea basal de la impedancia es demasiado baja y, por lo tanto, los eventos pueden ser sobreestimados. Es por ello que en este estudio se requiere siempre la revisión manual por parte de un profesional entrenado.

En resumen, en cada evento de reflujo, este estudio puede determinar: la clasificación química, la naturaleza del material refluído y su extensión proximal. Este último punto es de gran importancia en aquellos pacientes con ERGE y manifestaciones extraesofágicas.

Importancia clínica de la pH-impedancia

En aquellos pacientes con *síntomas típicos de ERGE* y sin tratamiento con IBP, la pH-IM tiene una ganancia diagnóstica moderada con respecto a la pHmetría sola.

En aquellos pacientes con *síntomas atípicos de reflujo*, los resultados son variables y oscilan entre el 22 y el 32% de ganancia diagnóstica. La gran ventaja sobre los estudios de pH tradicionales radica en la posibilidad de detectar episodios de reflujo en el esófago proximal, en donde una mínima microaspiración inicia una cascada de reacciones inflamatorias a nivel respiratorio. La tos crónica relacionada con el reflujo tiene el 30% de ganancia diagnóstica respecto de la pHmetría sola.

La mayor ganancia diagnóstica sobre los estudios de pH esofágico se presenta en aquellos pacientes no respondedores al tratamiento médico con IBP, que deben ser estudiados *intratratamiento*, marcando la gran diferencia entre los resultados de ambos métodos.

La asociación sintomática: la correlación de los episodios de reflujo con los síntomas que refiere el paciente es otro complemento importante en esta metodología diagnóstica de la ERGE. Wiener y cols. definieron el índice sintomático (*Symptom index-SI*) en 1988 como una puntuación numérica, y se expresa en un porcentaje que cuantifica el número de episodios sintomáticos que fueron precedidos por un evento de reflujo documentado dentro de los dos minutos.⁵⁹

Debido a que el IS no presenta una alta especificidad, Breumelhof y Smout desarrollaron un nuevo marcador para medir la sensibilidad, llamado índice de sensibilidad sintomática (ISS). Esta puntuación es un porcentaje de los episodios de reflujo que fueron seguidos de síntomas dentro de los dos minutos, o síntomas que se relacionan con reflujo.⁶⁰

Por último, en un intento de mejorar el IS y el ISS, fue creada por Weusten y cols. en 1994⁶¹ la probabilidad de asociación de los síntomas (SAP). Estos autores dividen las 24 horas de los datos de pH en segmentos de dos minutos, registrando o no episodios de reflujo, y se calcula la probabilidad de que los síntomas y eventos de reflujo estén relacionados. La asociación de los síntomas podría identificar a más pacientes cuyo reflujo es responsable de sus síntomas, con una potencialidad de implicación terapéutica. La recomendación actual es utilizar la asociación sintomática y estos índices como un complemento de las medidas más objetivas obtenidas por la pH-impedancia.

La determinación del índice sintomático (*symptom index-SI*) puede clarificar la causa de refractariedad al tratamiento con IBP. Este es considerado significativo cuando más del 50% de los síntomas están asociados a episodios de reflujo ($SI > 50\%$). En los pacientes no

respondedores al tratamiento con IBP la pH-IM puede demostrar: 1) que no haya un buen bloqueo ácido, 2) que exista un buen bloqueo ácido gástrico pero que persistan los síntomas, que podrían deberse al reflujo no ácido o débilmente ácido, o 3) que no haya reflujo, ni síntomas asociados a reflujo y que sean potencialmente pacientes con pirosis funcional.

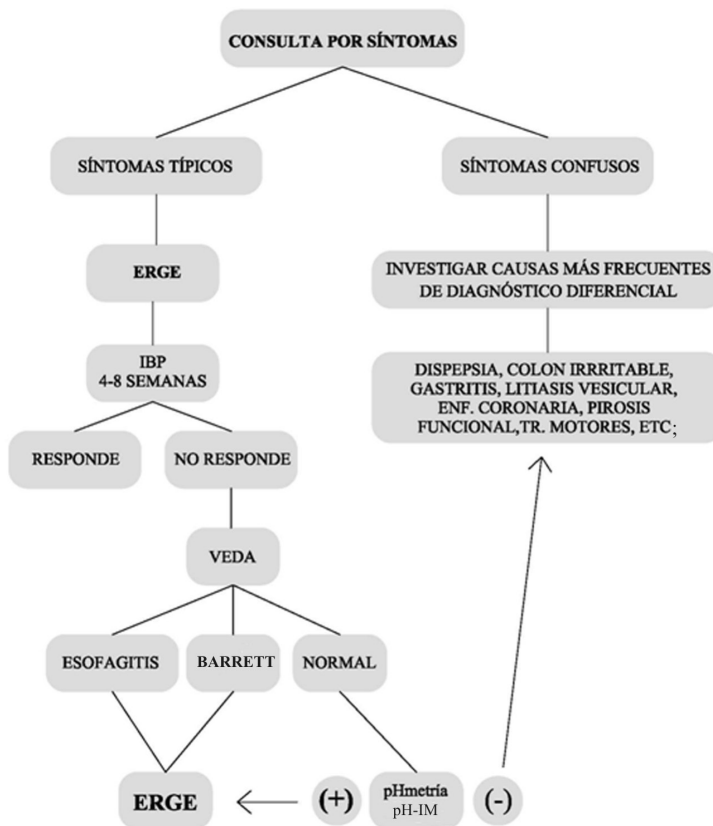
Un estudio que utilizó el índice sintomático (IS) para evaluar 168 pacientes refractarios a tratamiento con IBP dos veces al día encontró que los síntomas estaban relacionados con reflujo no ácido en el 37% y el reflujo ácido en un 11%.⁶² En el 52% restante de los pacientes no hubo asociación entre el reflujo (ya sea ácido o no ácido) y los síntomas. Un IS positivo es más frecuente en los pacientes con síntomas típicos, pirosis, regurgitación, y en el dolor de pecho no cardiogénico, en comparación con aquellos con presentación de síntomas extraesofágicos (55% vs. 25%). En varios trabajos se ha demostrado que la pH-impedancia abarca todos los escenarios posibles para los síntomas persistentes en el caso de un paciente

tratado: con reflujo ácido en curso, con reflujo no ácido en curso o sin reflujo.⁶³

En la práctica clínica, la presencia de síntomas típicos tales como la pirosis diurna y/o nocturna y/o las regurgitaciones y/o una endoscopia digestiva alta que evidencie esofagitis es suficiente para confirmar el diagnóstico de ERGE. Sin embargo, entre el 50 y el 70% de los pacientes con síntomas de reflujo no presentan lesiones en la mucosa esofágica durante su estudio endoscópico (NERD); incluso hay pacientes con pirosis que no se debe a ERGE. Es por ello que en aquellos pacientes sin evidencias endoscópicas de ERGE y/o que presenten síntomas atípicos o responden parcialmente a los IBP, el estudio de pHmetría de 24 horas es mandatorio.

ALGORITMO DIAGNÓSTICO DE ERGE

Se recomienda realizar la prueba diagnóstica con IBP solo en jóvenes de < de 45 o 50 años y con síntomas de reciente comienzo.



ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico; IBP: inhibidores de la bomba de protones; VEDA: videoendoscopia. pH-IM: impedanciometría con pHmetría

REFERENCIAS

- Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R. Global consensus group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(8):1900-20.
- Dent J, Kahrilas PJ, Vakil N, et al. Clinical trial design in adult reflux disease: a methodological workshop. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28(1):107-26.
- Klauser AG, Schindlbeck NE, Muller-Lissner SA. Symptoms in gastroesophageal reflux disease. *Lancet*. 1990;335:205-8.
- Gerson LB, Fass R. A systematic review of the definitions, prevalence, and response to treatment of nocturnal gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7(4):372-8.
- Terracol J. *Les Maladies de l'Oesophage*. 2nde. ed. Paris: Masson; 1951.
- Everhart JE, Ruhl CE. Burden of digestive diseases in the United States part I: overall and upper gastrointestinal diseases. *Gastroenterology*. 2009;136(2):376-86.
- Sandler RS, Everhart JE, Donowitz M, Adams E, Cronin K, Goodman C, Gemmen E, Shah S, Avdic A, Rubin R. The burden of selected digestive diseases in the United States. *Gastroenterology*. 2002;122(5):1500-11.
- Gatyas G. *IMS Health Reports 2009*. www.imshealth.com
- IMS Institute for Healthcare Informatics. The use of medicines in the United States: Review 2010. <http://www.imshealth.com>
- Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, Johansson S. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut*. 2005;54(5):710-7.
- Wong BCY, Kinoshita Y. Systematic review on epidemiology of gastroesophageal reflux disease in Asia. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:398-407.
- Van de Winkel A, Massl R, Kuipers EJ, Van der Laan LJW, Peppelenbosch MP. Digestive Disease Week 2011: highlights of clinical and preclinical research on Barrett's esophagus and associated esophageal adenocarcinoma. *Dis Esoph*. 2013; 26:130-40.
- Olmos JA, Ramos RI, Argonz J, et al. Spectrum of endoscopic findings in patients with symptoms related to gastroesophageal reflux disease (GERD) in Argentina. Nationwide epidemiological study. *Gastroenterology*. 2009;136 (5 Suppl 1): A489-90.
- Moraes-Filho JP, Navarro-Rodríguez T, Eisig JN, Barbuti RC, Chinzon D, Quigley EM. Comorbidities are frequent in patients with gastroesophageal reflux disease in a tertiary health care hospital. *Clinics (São Paulo)*. 2009;64:785-90.
- Chiocca JC, Olmos JA, Salis GB, Soifer LO, Higa R, Marcolongo M; Argentinean Gastro-Oesophageal Reflux Group. Prevalence, clinical spectrum and atypical symptoms of gastro-oesophageal reflux in Argentina: a nationwide population-based study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;15;22(4):331-42.
- Kahrilas PJ. Anatomy and physiology of the gastroesophageal junction. *Gastroenterol Clin North Am*. 1997;26:467-86.
- Zaninotto G, DeMeester TR, Schwizer W, Johansson KE, Cheng SC. The lower esophageal sphincter in health and disease. *Am J Surg*. 1988;155(1):104-11.
- Cuomo R, Grasso R, Sarnelli G, et al. Role of diaphragmatic crura and lower esophageal sphincter in gastroesophageal reflux disease: manometric and pH-metric study of small hiatal hernia. *Dig Dis Sci*. 2001;46(12):2687-94.
- Mittal RK, Fisher MJ. Electrical and mechanical inhibition of the crural diaphragm during transient relaxation of the lower esophageal sphincter. *Gastroenterology*. 1990;99(5):1265-8.
- Mittal RK, Holloway RH, Penagini R, Blackshaw LA, Dent J. Transient lower esophageal sphincter relaxation. *Gastroenterology*. 1995;109(2):601-10.
- Holloway RH, Kocyan P, Dent J. Provocation of transient lower esophageal sphincter relaxations by meals in patients with symptomatic gastroesophageal reflux. *Dig Dis Sci*. 1991;36(8):1034-9.
- Sifrim D, Holloway R. Transient lower esophageal sphincter relaxations: how many or how harmful?. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(9):2529-32.
- Pandolfino JE, Shi G, Curry J, Joehl RJ, Brasseur JG, Kahrilas PJ. Esophagogastric junction distensibility: a factor contributing to sphincter incompetence. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2002;282(6):G1052-8.
- Van Herwaarden MA, Katzka DA, Smout AJ, Samsom M, Gideon M, Castell DO. Effect of different recumbent positions on postprandial gastroesophageal reflux in normal subjects. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(10):2731-6.
- Blackshaw LA, Smid SD, O'Donnell TA, Dent J. GABA B receptor-mediated effects on vagal pathways to the lower oesophageal sphincter and heart. *Br J Pharmacol*. 2000;130 (2):279-88.
- Kessing BF, Conchillo JM, Bredenoord AJ, Smout AJPM, Masclee AMM. Review article: the clinical relevance of transient lower oesophageal sphincter relaxations in gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33:650-61.
- Cohen S, Harris D. Does hiatus hernia affect competence of the gastroesophageal sphincter? *N Engl J Med*. 1971; 13; 284(19): 1053-6.
- Kahrilas PJ, Lin S, Chen J, Manka M. The effect of hiatus hernia on gastro-oesophageal junction pressure. *Gut*. 1999;44(4):476-82.
- Patti MG, Goldberg HI, Arcerito M, Bortolasi L, Tong J, Way LW. Hiatal hernia size affects lower esophageal sphincter function, esophageal acid exposure, and the degree of mucosal injury. *Am J Surg*. 1996;171:182-6.
- Van Herwaarden MA, Samsom M, Smout AJPM. Excess gastroesophageal reflux in patients with hiatus hernia is caused by mechanism other than transient LES relaxations. *Gastroenterology*. 2000;119:1439-46.
- Fletcher J, Wirz A, Young J, Vallance R, McColl KE. Unbuffered highly acidic gastric juice exists at the gastroesophageal junction after a meal. *Gastroenterology*. 2001;121(4):775-83.
- Beaumont H, Bennink RJ, de Jong J, Boeckxtaens GE. The position of the acid pocket as a major risk factor for acidic reflux in healthy subjects and patients with GORD. *Gut*. 2010;59(4):441-51.
- Carmagnola S, Fraquelli M, Cantù P, Conte D, Penagini R. Relationship between acceleration of gastric emptying and oesophageal acid exposure in patients with endoscopy-negative gastro-oesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol*. 2006;41(7):767-72.
- Herculano JR Jr, Troncon LE, Aprile LR, Moraes ER, Secaf M, Onofre PH, Dantas RO, Oliveira RB. Diminished retention of food in the proximal stomach correlates with increased acidic reflux in patients with gastroesophageal reflux disease and dyspeptic symptoms. *Dig Dis Sci*. 2004;49(5):750-6.
- Shaw M, Talley NJ, Beebe T, Rockwood T, Carlsson R, Adlis S, Fendrick AM, Jones R, Dent J, Bytzer P. Initial validation of a diagnostic questionnaire for gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:52-7.
- Dent J, Vakil N, Jones R, Bytzer P, Schöning U, Halling K, Junghard O, Lind T. Accuracy of the diagnosis of GORD by questionnaire, physicians and a trial of Proton Pump Inhibitors treatment: The Diamond study. *Gut*. 2010;59(6):714-21.
- Thompson JK, Koehler RE, Richter JE. Detection of gastroesophageal reflux: value of barium studies compare with 24-hr pH monitoring. *Am J Roentgenol*. 1994;162 (3):621-6.
- Stefanidis D, Hope WW, Kohn GP, Reardon PR, Richardson WS, Fanelli RD. Guidelines for surgical treatment of gastroesophageal reflux disease. *Surg Endosc*. 2010; 24 (11):2647-69.
- Savary M, Miller G. *The Esophagus. Handbook and Atlas of Endoscopy*. Solothurn: Gassmann, AG; 1978.
- Armstrong D, Bennett JR, Blum AL, et al. The endoscopic assessment of esophagitis: a progress report on observer agreement. *Gastroenterology*. 1996;11:85-92.
- Lundell LR, Dent J, Bennett JR, et al. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut*. 1999;45:172-80.
- Fass R, Ofman JJ. Gastroesophageal reflux disease should we adopt a new conceptual framework?. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(8):1901-9.
- Ismail Beigi F, Horton PF, Pope CE. Histological consequences of gastroesophageal reflux in man. *Gastroenterology*. 1970; 58:163-74.
- ASGE. Practice Guidelines. Role of endoscopy in the management of GERD. *Gastrointest Endosc*. 2007;66(2):219-24.
- Hirano I, Richter JE. ACG practice guidelines: Esophageal reflux testing. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:668-85.
- Spencer J. Prolonged pH recording in the study of gastroesophageal reflux. *Br J Surg* 1969; 56:912-4.

47. Johnson LF, DeMeester TR. Twenty-four hour pH monitoring of the distal esophagus: a quantitative measure of gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol.* 1974;62(4):325-32.
48. Pandolfino JE, Lee TJ, M. Schreiner MA, Zhang Q, Roth MP, Kahrilas PJ. Comparison of esophageal acid exposure at 1 cm and 6 cm above the squamocolumnar junction using the Bravo™ pH monitoring system. *Dis Esoph.* 2006;19:177-82.
49. Stefanidis D, Hope WW, Kohn GP, Reardon PR, Richardson WS, Fanelli RD; SAGES Guidelines Committee. Guidelines for surgical treatment of gastroesophageal reflux disease. *Surg Endosc.* 2010;24(11):2647-69.
50. Des Varannes SB, Mion F, Ducrotte P, et al. Simultaneous recordings of oesophageal acid exposure with conventional pH monitoring and a wireless system (Bravo). *Gut.* 2005;54:1682-6.
51. Remes-Troche JM, Ibarra-Pandolfini J, Carmona-Sánchez RI, Valdovinos MA. Performance, tolerability, and symptoms related to prolonged pH monitoring using the Bravo system in Mexico. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:2382-6.
52. Pandolfino JE, Ritcher JE, Ours T, Guardino JM, Chapman J, Kahrilas PJ. Ambulatory esophageal pH monitoring using a wireless system. *Am J Gastroenterol.* 2003; 98:740-9.
53. DeMeester TR, Peters JH, Bremmer CG, Chandrasoma P. Biology of gastroesophageal reflux disease: pathophysiology relating to medical and surgical treatment. *Ann Rev Med.* 1999;50:469-506.
54. Bonavina L, Evander A, DeMeester TR, et al. Length of the distal esophagus sphincter and competency of the cardia. *Am J Surg.* 1986;151:25-34.
55. Ghosh SK, Pandolfino JE, Zhang Q, Jarosz A, Shah N, Kahrilas PJ. Quantifying esophageal peristalsis with high-resolution manometry: a study of 75 asymptomatic volunteers. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2006;290:988-97.
56. Pandolfino JE, Fox MR, Bredenoord AJ, Kahrilas PJ. High-resolution manometry in clinical practice: utilizing pressure topography to classify oesophageal motility abnormalities. *Neurogastroenterol Motil.* 2009; 21:796-806.
57. Fass J, Silny J, Braun J, Heindrichs U, Dreu B, Schumpelick V, Rau G. Measuring esophageal motility with a new intraluminal impedance device. First clinical results in reflux patients. *Scand J Gastroenterol.* 1994;29(8):693-702.
58. Shay S, Tutuian R, Sifrim D, et al. Twenty-four hour ambulatory simultaneous impedance and pH monitoring: a multicenter report of normal values from 60 healthy volunteers. *Am J Gastroenterol.* 2004; 99(6):1037-43.
59. Wiener GJ, Richter JE, Cooper JB, et al. The symptom index: a clinically important parameter of ambulatory 24-hour esophageal pH monitoring. *Am J Gastroenterol.* 1988; 83:358-61.
60. Breumelhof R, Smouth AJ. The symptom sensitivity index: a valuable additional parameter in 24-hour esophageal pH recording. *Am J Gastroenterol.* 1991;86:160-4.
61. Weusten BL, Roelofs JM, Akkermans LM, Van Berge-Henegouwen GP, Smout AJ. The symptom association probability: an improved method for symptom analysis of 24 hour esophageal pH data. *Gastroenterology.* 1994;107:1741-5.
62. Mainie I, Tutuian R, Shay S, Vela M, Zhang X, Sifrim D, Castell DO. Acid and non-acid reflux in patients with persistent symptoms despite acid suppressive therapy: a multicentre study using combined ambulatory impedance-pH monitoring. *Gut.* 2006; 55(10):1398-402.
63. Bredenoord AJ, Weusten B, Timmer R, et al. Addition of esophageal impedance monitoring to pH monitoring increases the yield of symptom association analysis in patients off PPI therapy. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:453-9.

TRATAMIENTO MÉDICO

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) se define como: **una condición que se presenta cuando el reflujo del contenido gástrico hacia el esófago causa síntomas molestos y/o complicaciones.**¹ Los síntomas deterioran enormemente la calidad de vida del paciente y, si bien en la mayoría de los casos no se evidencian lesiones en la mucosa esofágica, pueden existir complicaciones esofágicas con distinto nivel de severidad. Por lo tanto, el tratamiento de la ERGE debe proponerse los siguientes objetivos:

- Alivio de los síntomas.
- Cicatrización de lesiones mucosas.
- Control de la enfermedad a largo plazo evitando o disminuyendo la recidiva de síntomas y /o de lesiones mucosas y el desarrollo de complicaciones como úlceras y estenosis de esófago.

El tratamiento médico incluye:

1. Medidas higiénico-dietéticas.
2. Tratamiento farmacológico.
 - A. Inhibidores de la secreción ácida gástrica.
 - B. Bloqueantes de la secreción ácida gástrica.
 - C. Proquinéticos.
 - D. Otros fármacos usados en pacientes con ERGE

1. Medidas higiénico-dietéticas: en muchas publicaciones se recomiendan cambios en el estilo de vida

que se asocian al tratamiento farmacológico. Estas recomendaciones sugieren la supresión de distintos alimentos como grasas, chocolate, bebidas alcohólicas, café, o hábitos como el cigarrillo entre otros, que actuarían favoreciendo el reflujo gastroesofágico (RGE) por distintos mecanismos: aumentando el número de las relajaciones transitorias del EEI (RTEEI), retardando el vaciamiento gástrico y/o produciendo alteraciones en el peristaltismo esofágico. Actualmente se sugiere que las restricciones alimentarias deben adoptarse de acuerdo con los síntomas del paciente y la experiencia del médico tratante,^{2,3} debido a que las publicaciones sobre las que se basan tienen baja evidencia como para implementar rígidas indicaciones dietéticas de dudosa eficacia y que podrían deteriorar aún más la calidad de vida de los pacientes.

Otras recomendaciones habituales son: evitar comidas copiosas (la mayoría de los episodios de RGE son posprandiales) y acostarse inmediatamente después de comer, especialmente por la noche ya que el RGE nocturno es el más agresivo, y no dormir en decúbito lateral derecho, porque esa posición facilita el RGE.⁴

La elevación de la cabecera de la cama es otra indicación frecuente ya que se ha visto que disminuye el porcentaje de tiempo de pH < 4 en esófago,

mejora la calidad del sueño de los pacientes con reflujo nocturno y disminuye el reflujo proximal.⁵ Sin embargo, esta indicación debería reservarse para aquellos pacientes que refieran síntomas nocturnos.

Evitar, en la medida de lo posible, de acuerdo con las comorbilidades de cada paciente, algunos medicamentos como antiinflamatorios, aspirinas, bifosfonatos porque pueden aumentar los síntomas por lesión mucosa directa.

Se ha establecido una clara relación entre obesidad y reflujo. Por lo tanto, en pacientes obesos y en aquellos con sobrepeso, se debe indicar dieta hipocalórica en un intento de reducción de peso que se asocia a disminución de la sintomatología de RGE.⁶

2. Tratamiento farmacológico. Inhibición o bloqueo de la secreción ácida gástrica del estómago

Si bien los pacientes con ERGE no son hipersecretorios, el tratamiento médico está dirigido al bloqueo o a la inhibición de la secreción ácida gástrica y los fármacos de elección para este objetivo son los inhibidores de la bomba de protones (IBP).

Las células parietales del cuerpo gástrico son las responsables de la producción ácida gástrica. Estas células tienen distintos receptores localizados en su membrana basal lateral, cada uno de los cuales al ser estimulado desencadena la secreción de ácido. Tanto la gastrina (presente en células G del antro gástrico y liberada por alimentos en el estómago) como la acetilcolina (liberada por el nervio vago por estímulos céfalícos) estimulan las células enterocromafines (ECL) que liberan histamina. Esta se une a los receptores de las células parietales activando la bomba de protones (enzima H⁺K⁺ATPasa) que es la vía final común de la producción de ácido por las células parietales. El **bloqueo** de los receptores de la membrana basal lateral de las células parietales produce una disminución de la secreción ácida mientras que la **inhibición** de la bomba de protones al bloquear la vía final común logra una mayor y más efectiva supresión ácida.

Tanto los bloqueantes H₂ (antagonistas de los receptores histamínicos H₂) como los IBP bloquean la secreción gástrica ácida y determinan un incremento en el pH intragástrico. Esto es muy importante porque se ha observado una correlación entre el número de horas con pH por encima de 4 en el estómago, el alivio sintomático y la cicatrización de lesiones mucosas esofágicas.

A. Inhibidores de la bomba de protones (IBP).

Son el tratamiento de elección en la ERGE. Estas drogas han probado cumplir con los objetivos terapéuticos propuestos ya que con ellos se obtiene un efectivo control de los síntomas en un alto porcentaje de los casos, se logra la curación de la esofagitis y además han demostrado ser útiles en tratamientos de mantenimiento disminuyendo la recidiva de le-

siones mucosas y/o la incidencia de complicaciones como úlceras y estenosis de esófago. Según las guías actuales sobre diagnóstico y tratamiento de la ERGE, el tratamiento médico de elección es un curso de 8 semanas con IBP.² Con este enfoque se logra alivio sintomático y curación de la esofagitis. No se han visto diferencias en la eficacia de los distintos IBP tradicionales (omeprazol, lanzoprazol, rabeprazol, pantoprazol, esomeprazol). Se sugiere iniciar el tratamiento con una dosis única matinal de IBP antes del desayuno (Tabla 1). Se recomienda administrarlos 30-60 minutos antes del desayuno para obtener un control máximo de la secreción ácida. En caso de pacientes con respuesta sintomática parcial se puede cambiar el IBP o duplicar la dosis. En caso de pacientes con síntomas nocturnos se aconseja fraccionar la dosis administrando un comprimido antes del desayuno y uno antes de la cena.

El objetivo de los IBP es lograr un pH gástrico > 4. Se observó que un pH intragástrico mayor de 4 por 16 horas es el umbral para acelerar la cicatrización de lesiones y lograr alivio sintomático. La persistencia de pH menor de 3 por tiempo prolongado es predictor de retardo en la cicatrización de lesiones.^{7,8} El dexlansoprazol, nuevo IBP con liberación dual y sostenida, mantiene el pH intragástrico por encima de 4 durante aproximadamente 17 horas.⁹

Con los IBP se observa, a las 4 semanas, alivio de los síntomas en el 70 a 80% de los portadores de esofagitis. Esta respuesta es menor en los pacientes sintomáticos sin lesión mucosa (NERD).

Si bien los IBP con dosis estándar son muy eficaces para el control de la esofagitis A y B de la clasificación de Los Ángeles, en presencia de esofagitis severa Los Ángeles grado C y D, a las 4 semanas se observa persistencia de lesiones mucosas en el 40% y el 51%, respectivamente. A las 8 semanas de tratamiento se observa persistencia de lesiones en el 18% de las esofagitis grado C y en el 27% de las esofagitis grado D.

Tratamiento de mantenimiento: los IBP son también el fármaco de elección para los tratamientos de mantenimiento a largo plazo y deben indicarse en pacientes con recurrencia sintomática luego de suspensión del tratamiento inicial y en aquellos con complicaciones como esofagitis severa o esófago de Barrett.² Cuando se establece un tratamiento prolongado debe indicarse la menor dosis útil para

Tabla 1. Inhibidores de la bomba de protones. Dosis sugeridas

Grado	Mucosa esofágica
1	Erosiones aisladas no confluentes
2	Erosiones confluentes que no toman toda la circunferencia
3	Erosiones confluentes que toman toda la circunferencia
4	Estenosis, úlceras, esófago de Barrett

mantener al paciente asintomático y en remisión de lesiones mucosas. En pacientes con enfermedad no erosiva o con formas erosivas leves (Los Ángeles A-B) se puede plantear un tratamiento de mantenimiento por demanda o intermitente basados fundamentalmente en lograr el alivio de la sintomatología del paciente. En portadores de esofagitis severa o esófago de Barrett se le deberá plantear la opción de tratamiento médico de mantenimiento continuo, de por vida o la terapéutica quirúrgica.

Recientemente se agregaron dos nuevas formulaciones de IBP: omeprazol de liberación inmediata asociado a bicarbonato de sodio y el dexlansoprazol que es el R-isómero del lansoprazol. Este último difiere de los IBP tradicionales por presentar una tecnología de liberación dual con dos tipos de cubiertas entéricas solubles a diferente pH. El diseño permite que una parte se libere en el duodeno como los IBP tradicionales y otra parte en el intestino delgado distal.⁹

Otro IBP de última generación es el tenatoprazol. A diferencia de los IBP mencionados que son derivados benzoimidazólicos, el tenatoprazol es un derivado imidazopiridínico, con vida media más prolongada, lo que se traduce en una inhibición de la secreción ácida más duradera que podría ser de utilidad clínica. Comparado con esomeprazol determina una mayor supresión ácida en las 24 horas. Aún no se encuentra disponible en la Argentina.

Efectos adversos por uso prolongado: si bien los IBP son considerados entre los fármacos más seguros empleados en gastroenterología, se han informado algunos efectos adversos que obligaron a la *Food and Drug Administration* (FDA) de los Estados Unidos a incluirlos en un listado de drogas con advertencias de cuidado.

Los efectos adversos comunicados en la literatura han sido variables e incluyen consecuencias sobre el estómago, interacción con otros fármacos, alteraciones en el metabolismo óseo, déficit de absorción de vitaminas y minerales o hipersensibilidad y predisposición a infecciones.^{10,11}

Efectos adversos sobre el estómago

• **Pólipos gástricos:** el uso prolongado de IBP se asocia a la aparición de pólipos en el estómago compuestos por glándulas dilatadas con células oxínticas normales. Se ubican, en general, en fundus y cuerpo gástrico. Debe descartarse que no sean expresión de poliposis familiar. Se asocian a ingesta de IBP por más de 12 meses y remiten al suspender. Se describió displasia en un solo caso de estos pólipos siempre y cuando no estén asociados a poliposis familiar. Por lo tanto, ante el hallazgo de estos pólipos se requiere descartar la coexistencia con poliposis familiar y, en caso de ser solo pólipos asociados a ingesta de IBP, no se necesita seguimiento endoscópico ni ablación.

• **Carcinoides gástricos:** el bloqueo de la secreción ácida gástrica determina un aumento en la gastrina circulante, que es más significativa entre el primero y el tercer mes de iniciado el tratamiento. La gastrina estimula la secreción ácida por las células parietales debido a su unión directa con los receptores o por liberación de histamina a nivel de las células enterocromafines. En ratas se observó que el bloqueo de la secreción ácida predispone a hiperplasia de células enterocromafines y carcinoides. Si bien entre el 10 y el 30% de los pacientes tratados con IBP presentan algún grado de hiperplasia de células enterocromafines, especialmente en los infectados con *Helicobacter pylori* (Hp+), hasta el presente no se observó el desarrollo de carcinoides en los seres humanos. La diferencia con las ratas puede explicarse porque en estos animales las células enterocromafines constituyen el 65% de las células endocrinas gástricas mientras que en el ser humano son solo el 35%.

Por lo tanto, podemos concluir que el uso prolongado de IBP no es factor de riesgo para el desarrollo de carcinoides en los seres humanos.

• **Cáncer gástrico:** recientemente la discusión se ha centralizado en la asociación de gastritis atrófica y Hp como favorecedor del cáncer gástrico. El Hp es un carcinógeno que produce inflamación crónica, gastritis atrófica y metaplasia intestinal, que son las que predisponen al cáncer gástrico. Actualmente disponemos de evidencias de que el uso prolongado de IBP, en portadores de Hp, aumenta la gastritis atrófica de cuerpo y, si bien no se ha demostrado en estudios longitudinales el aumento de cáncer gástrico en este grupo, se sugiere erradicar el Hp en pacientes que deban usar IBP por tiempo prolongado.^{12,13}

Conclusión: hay consenso en señalar que en pacientes con ERGE y portadores de Hp, que van a requerir tratamiento prolongado con IPB, debe erradicarse el Hp.

Interacción farmacológica con otros medicamentos

Se debe tener presente que los portadores de ERGE pueden presentar otras comorbilidades asociadas que requieran medicación específica. Estos fármacos pueden ver modificada su eficacia en caso de asociación con IBP; por lo tanto, es muy importante un cuidadoso interrogatorio por la posibilidad de interconurrencia medicamentosa.

• **Clopidogrel:** el clopidogrel es un antiagregante plaquetario y un antitrombótico que, asociado con ácido acetilsalicílico (AAS), es el tratamiento de elección en los síndromes coronarios agudos pues reduce el riesgo de nuevos eventos isquémicos. Pero la asociación de AAS y clopidogrel aumenta el riesgo de sangrado gastrointestinal que ya de por sí tiene

el AAS. El tratamiento concomitante con IBP es muy común y se indica para minimizar dichos efectos gastrointestinales, especialmente los del AAS.

El clopidogrel es una prodroga que para actuar debe activarse y ese proceso es mediado a través del citocromo P450 2C19 (CYP2C19). El CYP2C19 participa también en el metabolismo de los IBP. Esta vía compartida hace factible la hipótesis de que la competitividad por el CYP2C19 lleve a una reducción de la actividad del clopidogrel.

En enero del año 2009, la FDA recomendó no asociar IBP con clopidogrel como consecuencia de distintas comunicaciones que advertían una mayor cantidad de eventos cardiovasculares en pacientes medicados con clopidogrel más la asociación de IBP, comparados con los que recibían solo clopidogrel. Sin embargo,^{14,16} contemporáneamente, las Sociedades Norteamericanas de Gastroenterología y Cardiología llegaron a un consenso apoyando el uso combinado de estos fármacos en pacientes con riesgo incrementado de hemorragia digestiva.¹⁷ El pantoprazol parecería ser un menor inhibidor de la CYP2C19 por lo que podría asociarse al clopidogrel con menor riesgo.^{18,19} Recientemente, una revisión sistemática que incluyó 19 trabajos mostró una heterogeneidad muy grande entre ellos, lo cual no permitió demostrar claramente una interacción entre los IBP y la acción antiagregante del clopidogrel.²⁰ Últimamente se sugirió el uso de dexlansoprazol, nuevo IBP, el cual aparentemente no disminuye la eficacia terapéutica del clopidogrel.

Como conclusión podemos decir que, dada la falta de trabajos controlados aleatorizados, debe considerarse la situación de cada paciente. En aquellos pacientes con signos y síntomas de enfermedad acidopéptica o en aquellos que requieran profilaxis gastrointestinal por el uso de antiinflamatorios no esteroides, se pueden asociar IBP y clopidogrel.

- **Calcio:** la absorción de Ca es mediada por el ácido gástrico. Si bien parece probable que la absorción de Ca se altere por el uso prolongado de IBP, hay pocos datos que avalen esta hipótesis y los resultados de los trabajos son controvertidos. Se ha descrito osteoporosis y un aumento discreto de la incidencia de fracturas de cadera, en pacientes de sexo femenino, con ingesta prolongada de IBP. Pero no hay suficiente evidencia para afirmar que el uso prolongado de IBP se asocie a pérdida de densidad ósea o predisponga a fracturas relacionadas con osteoporosis. No se debe suspender el tratamiento con IBP en pacientes añosos con osteoporosis, que los ingieren por indicación adecuada.²¹

- **Magnesio:** hay informes aislados de hipomagnesemia asociada a ingesta de IBP. No está claro cuál es el mecanismo por el cual los IBP pueden provocar hipomagnesemia. La FDA recomienda chequear los niveles de magnesio antes de iniciar un tratamiento con IBP. Pero esta recomendación parece poco prác-

tica. En grupos de riesgo para hipomagnesemia ya sea por déficit de absorción a nivel intestinal o aumento en la excreción renal podría ser recomendable el seguimiento de los niveles de magnesio sérico, pero no aplicado a todos los pacientes. Dado que la hipomagnesemia es extremadamente rara, solo debe ser tenida en cuenta si se presentan síntomas (calambres), pero no debe suspenderse el tratamiento con IBP si este se halla correctamente indicado.²¹

- **Vitamina B₁₂:** la absorción de vitamina B₁₂ depende de la presencia de ácido y pepsina en el estómago. La disminución de la acidez gástrica podría deteriorar la absorción de vitamina B₁₂. Si bien desde el punto de vista fisiopatológico esto es así, hasta el momento no hay evidencias suficientes que avalen determinaciones de concentración de B₁₂ en pacientes tratados crónicamente con IBP.²¹

Infecciones

- **Sobrecrecimiento bacteriano intestinal:** el bloqueo de la secreción ácida induce el sobrecrecimiento bacteriano intestinal. El efecto colateral más frecuente en el uso prolongado de IBP son las diarreas, que se presentan entre el 3,7 y el 4,1% de los pacientes. Aparecen, en general, luego de la ingesta de IBP por más de 1 mes. Los agentes más comunes son *Salmonella* y *Campilobacter*, organismos acidosensibles. Pacientes hospitalizados con múltiples comorbilidades, medicados con IBP y antibióticos en los 2 meses precedentes tienen riesgo de desarrollar diarrea por *Clostridium difficile*.²² La presentación de diarreas en el curso de un tratamiento con IBP es el factor más común de suspensión de la medicación.

- **Diarrea del viajero:** la Sociedad Internacional de Medicina de Viajes sugiere suspender los IBP si se viaja a zonas de riesgo de infecciones entéricas, si ello no determina riesgos para el paciente. Siguiendo esta conducta se suspenderían los IBP por un corto tiempo si no hay otras consecuencias en el paciente.²³

- **Peritonitis bacteriana espontánea:** ha sido señalada la asociación entre peritonitis bacteriana e ingesta de IBP en cirróticos hospitalizados. Un reciente metanálisis que incluyó a 772 pacientes, observó una asociación significativa entre uso de IBP y el desarrollo de peritonitis bacteriana en cirróticos.²⁴ Por lo tanto, actualmente se recomienda iniciar tratamiento con IBP en cirróticos únicamente en casos puntuales con indicación precisa.

- **Neumonía:** distintas publicaciones destacan el riesgo del uso de IBP para la aparición de neumonía intrahospitalaria y de la comunidad. Si bien los trabajos presentan mucha heterogeneidad en las muestras y posibles factores confundidores, debemos estar advertidos de la posible relación entre el uso de IBP y el desarrollo de neumonía de la comunidad.

Nefritis intersticial: varias publicaciones implican a los IBP como factor desencadenante de nefritis intersticial. Los IBP desencadenarían una reacción de hipersensibilidad a nivel del intersticio y de los túbulos renales. En 2007 se publicó una revisión bibliográfica que incluyó 64 casos de nefritis intersticial documentados en distintos trabajos de los cuales 12 se consideran ciertamente relacionados con la administración de IBP y 9 probablemente asociados. Los síntomas iniciales son inespecíficos e incluyen fiebre, malestar general y náuseas. Como conclusión digamos que, a pesar de la rareza de este síndrome, la asociación no puede ser descartada y debe sospecharse si se presentara luego del inicio reciente de IBP.²⁵

En resumen: los IBP son fármacos seguros actualmente muy utilizados. El riesgo de efectos adversos es de 1-3% sin diferencias entre los distintos tipos.

B. Bloqueantes de la secreción de ácido

Bloqueantes H2

Hasta los años 80, antes del advenimiento de los IBP, los BH2 fueron los fármacos más utilizados en el tratamiento de la ERGE. Los agentes más usados en nuestro país fueron la ranitidina, la cimetidina y la famotidina. Su acción se basa en el bloqueo de la secreción ácida estimulada por los receptores de histamina. Inhiben la secreción ácida gástrica basal, la nocturna y, en menor medida, la secreción gástrica ácida posprandial.

Con los bloqueantes H₂ se logra alivio sintomático entre el 32 y el 82% (promedio 60%) y curación de lesiones mucosas entre el 0% y el 82% (promedio 48%).²⁶ El efecto sobre la curación de lesiones mucosas se observa principalmente en la esofagitis leve. En pacientes que continúan sintomáticos se puede aumentar las dosis; en algunos casos se observa mejor respuesta clínico-endoscópica.²⁷ Los BH₂ tienen un comienzo de acción rápido, por lo que son útiles en tratamientos por demanda. Sin embargo, el fenómeno de tolerancia, descrito para estos fármacos alrededor del mes de iniciado el tratamiento, limita su indicación en tratamientos de mantenimiento. En estudios de pacientes con esofagitis, comparando bloqueantes H₂, solos o asociados a proquinéticos, vs. IBP durante 6 a 12 meses, se observó que los IBP son más eficaces en mantener la remisión que los BH₂ solos o asociados a proquinéticos. También la ranitidina asociada a cisaprida fue más eficaz que la ranitidina sola.²⁸

Actualmente, los bloqueantes H₂ están indicados en caso de intolerancia a los IBP y en aquellos pacientes tratados con IBP que persisten con síntomas nocturnos, con la aclaración de que, debido al fenómeno de tolerancia, deben ser usados en forma intermitente.

Bloqueantes H2: efectos adversos

Tienen baja incidencia de efectos adversos. Las reacciones más frecuentemente informadas son: cefaleas, náuseas, mareos, prurito y mialgias. Con cimetidina, en hombres se informó: ginecomastia, disminución de la libido, e impotencia. Esto se explicaría por: hiperprolactinemia, bloqueo de receptores de la dihidrotestosterona, y/o inhibición de la inactivación de los estrógenos. La ranitidina y la famotidina también pueden asociarse a hiperprolactinemia, pero no tienen efectos antiandrogénicos. En algunos casos se comunicaron aumento de transaminasas, somnolencia y convulsiones principalmente en ancianos.

Sin embargo, la ranitidina –junto al omeprazol– es el antiácido de venta libre más vendido en el mundo en la actualidad.

C. Proquinéticos

Estos fármacos tienen múltiples mecanismos de acción que podrían ser útiles en el tratamiento de la ERGE a saber: aumento de la presión del esfínter esofágico inferior (EEI), mejora de la peristalsis esofágica, aumento del aclaramiento (*clearance*) del ácido refluído y mejora del vaciamiento gástrico. Usados como única droga en la ERGE tienen efecto similar a los bloqueantes H₂ y muy inferior a los IBP.

- **Cisaprida:** fue uno de los proquinéticos más activos pero debió ser retirado del mercado por sus efectos adversos cardiológicos.

- **Metoclopramida:** es un antagonista de los receptores de dopamina con baja acción proquinética y muchos efectos adversos sobre el sistema nervioso central; debe ser usado con cuidado principalmente en pacientes añosos.

- **Domperidona:** es otra droga que actúa como antagonista de receptores de dopamina con menores efectos sobre el sistema nervioso central y de uso limitado en tratamientos prolongados.

- **Mosaprida:** es un agonista de receptores 5H-T4 y antagonista de receptores 5-HT₃, ha demostrado ser útil asociado a IBP.²⁹

- **Itopride** es un inhibidor de acetilcolinesterasa y antagonista de receptores de dopamina. En pacientes con esofagitis leve mejora los síntomas y disminuye la exposición esofágica al ácido.³⁰

Los proquinéticos en general están indicados principalmente en aquellos pacientes en tratamiento con IBP que persisten con síntomas motores, como las regurgitaciones.

D. Otros fármacos usados en pacientes con ERGE

En una rápida revisión se mencionarán los fármacos más usados para el tratamiento médico de pacientes con ERGE:

- **Antiácidos.** Logran un rápido alivio del síntoma principal de la ERGE, o sea la pirosis, pero no logran la cicatrización de lesiones mucosas ni previenen complicaciones. Su acción es rápida y de corta duración. Están indicados en pacientes con pirosis ocasional y deben ser administrados por demanda. Cualquiera de los antiácidos, ya sea en presentación de tabletas o líquido, tiene similar efecto sobre el síntoma. Tener en cuenta que no son inocuos y que aquellos con magnesio pueden causar diarrea y deben evitarse en pacientes con fallo renal o cardíaco y en el último trimestre del embarazo. Los compuestos con aluminio pueden producir constipación.

- **Sucralfato.** Tiene un efecto protector de la mucosa ya que se liga al tejido inflamado y actuaría bloqueando la difusión de ácido y pepsina a través de la barrera mucosa. Logra un alivio rápido de los síntomas y tiene poca absorción sistémica, pero la necesidad de administrarlo cuatro veces por día determina que sea poco indicado en la ERGE. Tiene un efecto similar a los bloqueantes H₂ y a los alginatos en lo que respecta al alivio de síntomas del RGE. Comparado con los bloqueantes H₂ tiene un efecto similar en cuanto a cicatrización de la esofagitis aunque con un bajo rango de curación. Un efecto colateral observado es la constipación.³¹ El sucralfato es un fármaco poco usado actualmente en el tratamiento de la ERGE y su principal indicación es en mujeres embarazadas por el rápido alivio de los síntomas y la ausencia de efectos adversos tanto para la madre como para el feto.

- **Alginatos.** A pesar del efecto neutralizador sobre la secreción ácida producida por los alimentos, curiosamente el mayor número de episodios de reflujo ácido ocurren en el período posprandial, especialmente en los pacientes con hernia hiatal (HH). Esta situación paradójica llevó a Fletcher y cols. en 2001 a realizar una serie de investigaciones por las cuales detectaron un área de jugo gástrico no neutralizado adyacente a la unión gastroesofágica a la que llamaron "acid pocket". La existencia de este reservorio de ácido próximo a la unión gastroesofágica explica los episodios de reflujo ácido posprandial.³²

Los alginatos son polisacáridos derivados de algas que en presencia de ácido gástrico precipitan formando una capa de consistencia viscosa que flota en el estómago proximal reduciendo o neutralizando el "acid pocket".³³ Recientemente se observó que, con la asociación de alginatos/antiácidos, el número de eventos de reflujo se reduce a la mitad en comparación con los observados luego de la ingesta de antiácidos solos.

- **IBP asociados a alginato.** La combinación de estos fármacos ha despertado interés después del descubrimiento del "acid pocket" en la porción proximal del estómago. Como vimos, el alginato en medio ácido adquiere características de gel y combinado con IBP demostró ser eficaz en prevenir el reflujo

desde el "acid pocket". En un estudio reciente, la combinación de omeprazol 20 mg/día y alginato 30 ml 4 veces por día fue más eficaz que el omeprazol 20 mg/d, en lo que respecta al alivio sintomático en pacientes con enfermedad por reflujo no erosiva.³⁴ Pero se necesitan más estudios para evaluar el papel de la combinación de IBP con alginato en el tratamiento de la ERGE.

Síntesis: los alginatos pueden ser útiles en portadores de ERGE que persisten con síntomas a pesar del uso de medicación bloqueante de la secreción.

Como **resumen** de todo lo expuesto digamos que los IBP son actualmente, sin lugar a dudas, los fármacos más eficaces disponibles para el tratamiento médico de la ERGE. Lo más importante es su prescripción adecuada, en pacientes con ERGE comprobada, principalmente a largo plazo, para disminuir los costos y limitar la ocurrencia de eventos adversos.

Recurrencia y terapia de mantenimiento. En la ERGE no erosiva (NERD-*Non Erosive Reflux Disease*) y en las formas ERD (*Erosive Reflux Disease*) A y B luego de un tratamiento inicial exitoso puede recomendarse tratamiento por demanda, que ha demostrado ser costo-efectivo. En las esofagitis severas C y D deberá plantearse el tratamiento de mantenimiento continuo o la opción quirúrgica.

Los efectos adversos mencionados deben ser tenidos en cuenta pero son poco frecuentes y de escasa repercusión clínica.

Se aconseja erradicar el *Helicobacter pylori* en pacientes que requieran tratamiento prolongado con IBP para prevenir la atrofia gástrica y la metaplasia intestinal gástrica.

Nuevas opciones terapéuticas

En la ERGE se observan distintas alteraciones en la motilidad como un EEI hipotensivo, alteraciones en el *clearance* del bolo, retardo en el vaciamiento gástrico y especialmente las relajaciones transitorias del EEI (RTEEI). Las investigaciones sobre nuevas opciones terapéuticas están dirigidas principalmente a actuar sobre las RTEEI buscando lograr un nuevo enfoque terapéutico del tratamiento médico.

Agonistas de los receptores GABA_B. Estos fármacos actúan sobre las relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior (RTEEI). Las RTEEI son las determinantes de los episodios de reflujo tanto en controles normales como en portadores de ERGE. Ambas poblaciones tienen un número similar de episodios de RTEEI, pero los portadores de ERGE tienen más episodios de reflujo ácido que los controles. Esto estaría asociado a la presencia del "acid pocket", remanente ácido en el fundus, principalmente en portadores de hernia hiatal. Los agonistas GABA_B actúan aumentando la presión del EEI, disminuyendo las relajaciones transitorias (RT) y los episodios de reflujo ácido y no ácido. Como el

baclofeno, agonista GABA_B usado en el tratamiento de patologías espásticas, ha demostrado reducir el RGE por su acción sobre las RTEEI, generó cierta expectativa y la posibilidad de tratar la ERGE con un enfoque diferente de los IBP. Vela y cols. observaron que 40 mg de baclofeno disminuyen el reflujo ácido y no ácido en voluntarios sanos y en pacientes con ERGE.³⁵ La importancia de este estudio es que muestra la dirección hacia donde puede estar enfocado el tratamiento médico en el futuro que es hacia la función del EEI más que al pH del material refluído.

Lamentablemente, estas drogas tienen efectos adversos sobre el SNC como temblor, somnolencia y mareos, lo que sumado al requerimiento de dosis frecuentes (3 a 4 veces/d) limita su indicación en la ERGE.

El objetivo actual de algunas investigaciones es desarrollar nuevos agonistas GABA_B que tengan más efecto periférico y menos efectos colaterales sobre el SNC. El lesogaberan es un agonista GABA_B que no tiene efectos adversos sobre el SNC, ha probado reducir las RT en el 36% y el reflujo ácido en el 44% en voluntarios sanos. El lesogaberan ha demostrado una respuesta significativa en dosis de 240 mg dos veces al día. Sin embargo, aun en estas dosis elevadas, la respuesta clínica es modesta.^{36,37} El arbaclofeno es una prodroga, isómera del baclofeno, que se absorbe en el intestino, mantiene niveles sostenidos en plasma y un perfil clínico con buena tolerancia. Los nuevos agonistas GABA_B han demostrado reducir el RGE y tener menos efectos adversos sobre el SNC que el baclofeno.

No hay aun gran experiencia clínica y se carece de estudios que permitan identificar un subgrupo de pacientes en los que estos fármacos puedan tener efecto clínico beneficioso.

Antagonistas de los receptores de glutamato. El glutamato es un neurotransmisor que se relaciona con la modulación de las RTEEI. Los antagonistas de los receptores de glutamato tienen la potencialidad de reducir las RTEEI modulando la mecanosensibilidad de los aferentes vagales. La transmisión de estímulos desde las terminaciones vagales aferentes en el núcleo del tracto solitario es principalmente glutaminérgica; la supresión de esta actividad modula la frecuencia de las RTEEI. El ADX10059 es un antagonista de los receptores de glutamato. En dosis de 250 mg/3 veces al día ha demostrado ser eficaz para disminuir la exposición esofágica al ácido. Sin embargo, estos resultados promisorios se han visto opacados por una baja tolerabilidad. Se han observado efectos adversos, como mareos, náuseas, temblores y toxicidad hepática.³⁸

Agonistas de los receptores cannabinoides. Los receptores cannabinoides (CB) han sido identificados en el SNC y están involucrados en el desencadenamiento de las RTEEI. O sea que los agonistas de estos receptores podrían ser útiles en reducir las RTEEI

pero, al igual que con el baclofeno, se han descrito efectos no deseados sobre el SNC.

Nuevos bloqueantes. En años recientes se desarrollaron los bloqueantes de la bomba de protones que compiten con el K⁺, **los P-CAB**, que son estables a pH ácido. Estos agentes bloquean la H⁺K⁺ATPasa en forma competitiva y reversible, se absorben rápidamente produciendo una inhibición rápida, profunda y sostenida de la secreción ácida. Los fármacos son linaprazan, revaprazan y soraprazan. Sin embargo, a pesar de las excelentes propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de estas drogas, la mayoría de estos agentes se han discontinuado por cuestiones de seguridad (hepatotoxicidad principalmente) o porque no han demostrado ser superiores a los IBP tradicionales en ensayos clínicos.³⁸

Visión crítica del tratamiento médico

El tratamiento principal de la ERGE son los IBP. La gran población de pacientes con ERGE los utiliza por prescripción médica y/o por automedicación para controlar sus síntomas. Los IBP han demostrado su eficacia para bajar el pH del estómago, reducir los episodios de reflujo ácido, calmar los síntomas y curar la esofagitis. A pesar de ello, en los últimos años se ha señalado que el índice de satisfacción de los pacientes observado en las encuestas con respecto al tratamiento con PPI es menor que en los trabajos de investigación clínica.³⁹ Esto ha puesto en evidencia algunos puntos débiles aún no resueltos del tratamiento con IBP y sobre todo que la respuesta completa es menos frecuente de lo que se creía.

Entre el 10 y el 40% de los pacientes con ERGE fallan en responder total o parcialmente al control de los síntomas con dosis estándar de IBP. En muchos de ellos la persistencia de los síntomas o la falta de resolución completa es notoria. Se conoce además que cerca de un 40% de los pacientes con ERGE toma los IBP asociados a otros fármacos (proquinéticos, alginatos, bloqueantes H₂) con un importante aumento del costo. El 36% toma medicación no prescrita. Un porcentaje importante de estos pacientes toma la medicación prescrita más medicación de venta libre (IBP, antiácidos, BH₂) que se automedicación, lo cual muestra de parte de los pacientes una búsqueda de mejor respuesta.⁴⁰ Una corroboración de este fenómeno sea tal vez la aparición a la venta del omeprazol de liberación inmediata asociado al bicarbonato de sodio.

Aproximadamente el 35% de los pacientes con IBP 1 vez por día y el 54% de los pacientes con IBP 2 veces por día (a la mañana y a la noche) señalan que no logran resolver completamente los síntomas.⁴¹ Muchos de estos pacientes padecen de síntomas nocturnos. En un estudio reciente sobre pacientes con ERGE medicados con IBP, más del 80% refirió síntomas nocturnos.⁴²

La aparición de nuevos fármacos como el dexlan-soprazol con dos tipos de liberación a diferente pH con el objetivo de prolongar el efecto es una muestra de la debilidad de los IBP para el control del reflujo nocturno que obliga a una búsqueda continua de medicación más eficaz y cómoda de administrar al paciente. A pesar de ello, el *American College of Gastroenterology* en su Guía de Práctica Clínica sobre ERGE sostiene: “la enfermedad por reflujo gastroesofágico refractaria al tratamiento médico es muy rara”.⁴³

El índice de satisfacción de los pacientes bajo tratamiento médico para el control de los síntomas es alto, entre el 56 y el 100%, con una media aproximada del 72,8%, pero en general medido en pacientes al corto plazo. En una reciente revisión sistemática sobre los índices de satisfacción de los pacientes bajo tratamiento médico por ERGE, 20 trabajos cumplieron los criterios de inclusión, el tiempo de seguimiento osciló solo entre 1 y 12 meses.³⁹ Estos mostraron que los índices de satisfacción suelen ser superiores a los resultados obtenidos con el tratamiento según los objetivos propuestos, es decir, el índice de satisfacción suele ser superior al control de los síntomas porque pacientes aun con síntomas residuales se sienten satisfechos con el tratamiento. Sin embargo, más del 50% de los pacientes bajo medicación permanente con IBP están disconformes con el tratamiento médico.⁴⁴

Las regurgitaciones son un síntoma muy molesto. El tratamiento médico no puede resolver el problema de las regurgitaciones, ya que no resuelve la alteración anatómica que generalmente está presente en estos pacientes; más aún, está comprobado por estudios realizados con pH-IM que el tratamiento médico no disminuye el número de eventos de reflujo en los pacientes sino que los transforma en no ácidos o débilmente ácidos. Se conoce que un porcentaje importante de pacientes con fallas en el tratamiento con IBP tienen síntomas por episodios de reflujo débilmente ácido y/o reflujo alcalino.⁴⁵

La resolución de la esofagitis es otro de los objetivos del tratamiento médico de la ERGE en los pacientes con ERD. Si bien la eficacia es alta, se conoce que es menor en pacientes con esofagitis severas Los Ángeles C y D y/o en aquellos con mayores alteraciones anatómicas y funcionales como la HH y la hipotensión del EEI.

En esofagitis C y D, la recurrencia es alta sin medicación de mantenimiento.

En el esfago de Barrett, las alteraciones funcionales son mayores y la respuesta al tratamiento médico (TM) también es menor.

Con el tiempo, el índice de satisfacción disminuye por los síntomas residuales. En un estudio de la *American Gastroenterological Association* (AGA) se informó un 38% de pacientes con respuesta incompleta al tratamiento con IBP. Uno de los mayores

puntos débiles son las regurgitaciones y el reflujo nocturno.^{46,47} Más del 50% de los pacientes no logran controlar totalmente los síntomas con IBP y más del 50% deberán aumentar al doble la dosis de IBP a lo largo de su tratamiento. Las *Guidelines* de la AGA para ERGE refrendan esta última conducta ante reflujo refractario.⁴⁸

Existen actualmente controversias acerca de cómo definir el fallo del tratamiento médico. Para algunos es la falta de satisfacción para el control de los síntomas o la falta de respuesta o la respuesta parcial con IBP dos veces por día; otros consideran que el fracaso para el control de los síntomas con IBP una vez por día es prueba suficiente.⁴⁶

Esta última consideración es más lógica ya que, a pesar de las recomendaciones para utilizar IBP dos veces por día, no hay ningún estudio controlado aleatorizado (RCT) que haya demostrado que los IBP dos veces por día logren resultados superiores a IBP monodosis.

A este amplio espectro de pacientes sin resolución de sus síntomas se los ha englobado con la expresión controvertida “pacientes con reflujo refractario”.

Numerosas publicaciones han analizado el tema del denominado reflujo refractario y sus causas, las cuales se describen en la tabla 2.

Otro parámetro para evaluar los resultados es el índice de calidad de vida. Los índices de calidad de vida medidos en pacientes bajo TM con cuestionarios de síntomas validados especialmente diseñados demostraron que la resolución de los síntomas de reflujo mejora los índices de calidad de vida y viceversa. Algunos cuestionarios validados consideran incluso otros factores relacionados con la calidad de vida de

Tabla 2. Causas de reflujo refractario

No tomar la medicación 30 minutos antes del desayuno
Dosis subóptima
No respetar las medidas higiénico-dietéticas
Hernia hiatal > 2 cm
EEI hipotensivo
Resistencia a los IBP
Consumo de alcohol
Hipersensibilidad a los episodios de reflujo débilmente ácido
Hipersensibilidad a los episodios de reflujo alcalino
Comorbilidades psicológicas
Retardo en el vaciamiento gástrico
Síndrome de intestino irritable
Biodisponibilidad disminuida
Esofagitis eosinofílica
Infección por <i>H. pylori</i>
Síndrome de Zollinger-Ellison
Acalasia

los pacientes. Muchos de los pacientes bajo TM, aun mejorando parcialmente los síntomas, están disconformes ya que deben continuar con restricciones en sus hábitos alimentarios y de vida, en la forma de dormir (no pueden acostarse inmediatamente después de comer, no deben dormir en decúbito lateral derecho ni boca abajo, deben dormir con la cama levantada, padecen alteraciones del sueño, etc.), lo cual provoca un índice de insatisfacción permanente y disconformidad con lo alcanzado bajo tratamiento.

Es evidente que hay un grupo de pacientes con ERGE a los cuales el tratamiento médico no logra resolverles sus síntomas. El intento de desarrollar fármacos que inhiban o disminuyan el número de las RTEI buscando otro enfoque al tratamiento médico confirma la búsqueda de soluciones a las debilidades

del tratamiento médico actual. Lo llamativo es observar muchas veces en la práctica clínica a pacientes con años bajo tratamiento médico, insatisfechos con el resultado, con aumento de la dosis de IBP, varias endoscopias y a los cuales nunca se les planteó la opción quirúrgica de una funduplicatura por laparoscopia o, lo que es más llamativo aún, que no han sido identificados y seleccionados para estudios radiológicos y/o funcionales que demuestren la presencia de HH, un EEI hipotensivo o reflujo no ácido.

De hecho, la principal expectativa que tiene más del 90% de los pacientes bajo tratamiento médico con IBP que consultan para una cirugía antirreflujo es controlar los síntomas. En más del 80% aspiran a retornar a sus normales hábitos de vida y alimentarios y en más del 70% a mejorar su calidad de vida.^{49, 50}

REFERENCIAS

- Nimish Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, et al. The Montreal Definition and Classification of Gastroesophageal Reflux Disease: A Global Evidence-Based Consensus. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:1-21.
- Katz PO, Gerson LB, Vela M. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:308-28.
- Cohen H, Moraes-Filho JP, Cafferata ML, Tomasso G, Salis G, et al. An evidence-based, Latin-American consensus on gastroesophageal reflux disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2006; 18(4):349-68.
- Van Herwaarden MA, Katzka DA, Smout AJ, Samsom M, Gideon M, Castell DO. Effect of different recumbent positions on postprandial gastroesophageal reflux in normal subjects. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(10):2731-6.
- Khan B, Sodhi J, et al. Effect of bed head elevation during sleep in symptomatic patients of nocturnal gastroesophageal reflux. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012;27:1078-82.
- Fraser-Moodie CA, Norton B, Gornall C, et al. Weight loss has an independent beneficial effect on symptoms of gastro-oesophageal reflux in patients who are overweight. *Scand J Gastroenterol*. 1999;34:337-40.
- Hunt RH. Importance of pH control in management of GERD. *Arch Intern Med*. 1999; 159:649-57.
- Miner P, Katz PO, Chen Y, Sostek M. Gastric acid control with esomeprazole, lansoprazole, omeprazole, pantoprazole, and rabeprazole: A five-way crossover study. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:2616-20.
- Parekh PJ, Oldfield EC 4th, Johnson DA. Treatment of gastroesophageal reflux disease: two new oral formulations dexlansoprazole MR and esomezol (esomeprazole strontium). *Expert Opin Pharmacother*. 2014 ;15(9):1215-22.
- Lodato F, Azzaroli F, et al. Adverse effects of proton pump inhibitors. *Best practice & Reserch Clinical Gastroenterology*. 2010;24:193-231.
- Johnson D, Oldfield E. Reported side effects of long-term proton pump inhibitor use. Dissecting the evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11:458-64.
- Sipponen P, Kekki M, Haapakoski J, et al. Gastric cancer risk in chronic atrophic gastritis: statistical calculations of cross-sectional data. *Int J Cancer*. 1985;35:173-7.
- Kuipers EJ, Uytendaele AM, Pena AS, et al. Increase of Helicobacter pylori-associated corpus gastritis during acid suppressive therapy: implications for long-term safety. *Am J Gastroenterol*. 1995; 90:1401-6.
- Available at: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/Postmarket-Drug-Safety-Information-for-Patients-and-Providers/Drug-Safety-Information-for-Healthcare-Professionals/ucm079520.htm>. Accessed September 2012.
- Available at: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/Postmarket-Drug-Safety-Information-for-Patients-and-Providers/Drug-Safety-Information-for-Healthcare-Professionals/ucm190784.htm>. Accessed September 2012.
- Kwok CS, Jeevanantham V, Dawn B, et al. No consistent evidence of differential cardiovascular risk amongst proton-pump inhibitors when used with clopidogrel: meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2013;167(3):965-74.
- Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:2890-2907.
- Parri MS, Gianetti J, Dushpanova A, et al. Pantoprazole significantly interferes with antiplatelet effect of clopidogrel: results of a pilot randomized trial. *Int J Cardiol* 2013; 167(5):2177-81.
- Frelinger AL, Lee RD, Mulford DJ, et al. A randomized, 2-period, crossover design study to assess the effects of dexlansoprazole, lansoprazole, esomeprazole, and omeprazole on the steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics of clopidogrel in healthy volunteers. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:1304-11.
- Kwok CS, Loke YK. Effects of proton pump inhibitors on platelet function in patients receiving clopidogrel: a systematic review. *Drug Saf*. 2012;35:127-39.
- Johnson DA, Oldfield EC. Reported side effects and complications of long term PPI use: Dissecting the evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11:450-64.
- Claessens AA, Heerdink ER, Van Eijk JT, et al. Characteristics of diarrhoea in 10,008 users of lansoprazole in daily practice: which co-factors contribute?. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2002;11:703-8.
- Bavishi C, DuPont HL. Systematic review: the use of proton pump inhibitors and increased susceptibility to enteric infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34:1269-81.
- Trikudanathan G, Israel J, Cappa J, et al. Association between proton pump inhibitors and spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients—a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract*. 2011;65:674-8.
- Sierra F, Suárez M, Rey M, et al. Systematic review: proton pump inhibitor-associated acute interstitial nephritis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26:545-53.
- Wesdorp ICE, Dekker W, Klippenberg-Knol EC. Treatment of reflux oesophagitis with ranitidine. *Gut*. 1983;24:921-4.
- Euler AR, Murdock RH, Wilson TH, Silver MT, Parker SE, Powers L. Ranitidine is effective therapy for erosive esophagitis. *Am J Gastroenterol*. 1993;88:520-4.
- Vigneri S, Termini R, Gioacchino J, et al. A Comparison of five maintenance therapies for reflux esophagitis. *N Engl J Med*. 1995; 333:1106-10.

29. Curran MP, Robinson DM. Mosapride in gastrointestinal disorders. *Drugs* 2008; 68:981-91.
30. Scarpellini E, Vos R, Blondeau K, et al. The effects of itopride on oesophageal motility and lower esophageal sphincter function in man. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33: 99-105.
31. Hameetman W, Boomgaard DM, Dekker W, et al. Sucralfate vs cimetidine in reflux esophagitis. A single-blind multicenter study. *J Clin Gastroenterol.* 1987;9(4):390-4.
32. Fletcher J, Wirz A, Young J, et al. Unbuffered highly acidic gastric juice exists at the gastroesophageal junction after a meal. *Gastroenterology.* 2001;121:775-83.
33. Kahrilas PJ, McColl K, Fox M. The Acid Pocket: A Target for Treatment in Reflux Disease?. *Am J Gastroenterol.* 2013;108:1058-64.
34. Manabe M, Haruma K, Ito M, et al. Efficacy of adding sodium alginate to omeprazole in patients with nonerosive reflux disease: a randomized clinical trial. *Dis Esophagus.* 2012; 25: 373-80.
35. Vela MF, Tutuian R, Katz PO, et al. Baclofen decreases acid and non-acid post-prandial gastro-oesophageal reflux measured by combined multichannel intraluminal impedance and pH. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17:243-51.
36. Boeckxstaens G, Rydholm H, et al. Effect of lesogaberan, a novel GABAB-receptor agonist, on transient lower oesophageal sphincter relaxations in male subjects. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;31:1208-17.
37. Boeckxstaens G, Beaumont H, et al. A novel reflux inhibitor lesogaberan (AZD3355) as add-on treatment in patients with GORD with persistent reflux symptoms despite proton pump inhibitor therapy: a randomised placebo-controlled trial. *Gut.* 2011;60:1182-8.
38. Dutta U, Armstrong D. Novel pharmaceutical approaches to reflux disease. *Gastroenterol Clin N Am.* 2013; 42:93-117.
39. Veldhuyzen van Zanten S, Henderson C, Hughes N. Patients satisfaction with medication for gastroesophageal reflux disease: A systematic review. *Can J Gastroenterol.* 2012;26(4):196-204.
40. The Gallup Organization. The 2000 Gallup Study of consumers use of stomach relief products. Princeton: Gallup Organization; 2000.
41. Chey WD, Mody RR, Izat E. Patient and physician satisfaction with proton pump inhibitors (PPIs): are there opportunities for improvement?. *Dig Dis Sci.* 2010;55(12):3415-22.
42. Chey WD, Mody RR, Chen L, et al. Nighthtime symptoms and sleep impairment among patients with gastroesophageal reflux disease (GERD) receiving prescription proton pump inhibitors. *Gastroenterology.* 2008;134(Suppl 1):A323-A324.
43. DeVault KR, Castell DO. Guidelines for the diagnosis and treatment of gastro-oesophageal reflux disease. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. *Arch Intern Med.* 1995;155:2165-73.
44. Hunt R. Acid suppression for reflux disease: "Off the Peg" or a tailored approach? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10(3): 210-3.
45. Mainie I, Tutuian R, Agrawal A, Adams D, Castell D O. Combined multichannel intraluminal impedance-pH monitoring to select patients with persistent gastro-oesophageal reflux for laparoscopic Nissen fundoplication. *Br J Surg.* 2006; 93:1483-7.
46. Fass R, Sifrim D. Management of heartburn not responding to proton pump inhibitors. *Gut.* 2009;58:295-309.
47. Hershovici T, Fass R. Management of gastroesophageal reflux disease that does not respond well to proton pump inhibitors. *Curr Opin Gastroenterol.* 2010;26:367-78.
48. Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF, et al. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology.* 2008;135:1383-91.
49. Kamolz T, Pointner R. Expectations of patients with gastroesophageal reflux disease for the outcome of laparoscopic antireflux surgery. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2002;12(6):389-92.
50. Loviscek L. ¿Qué esperan los pacientes de la cirugía antirreflujo laparoscópica? Congreso Argentino de Gastroenterología y Endoscopia Digestiva 2006. *Rev Argent de Gastro & Endosc Dig. (Edición especial).* Trabajo N° 079.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

En este capítulo se desarrollarán los siguientes temas:

1. Introducción
2. Indicaciones
3. Estudios preoperatorios
4. Técnica quirúrgica
5. Resultados inmediatos
6. Resultados alejados
7. Efectos adversos y secuelas
8. Reoperaciones alejadas de revisión
9. Funduplicatura total vs. funduplicatura parcial
10. Tratamiento médico vs. tratamiento quirúrgico

Introducción

Desde la perspectiva quirúrgica la enfermedad por reflujo es una falla anatómica y fisiológica de la barrera antirreflujo, que permite el ascenso anormal del contenido gástrico hacia el esófago.¹

Esta falla de la barrera antirreflujo se debe a un déficit en la anatomía de la unión esofagogástrica caracterizado por deficiencias de los mecanismos de fijación, por un hiato esofágico diafragmático amplio y por la presencia de una hernia hiatal (HH) por deslizamiento. Esto se traduce en una alteración funcional del cardias con un EEL deslizado hacia arriba y una consiguiente disminución en su función. Es indudable

que estas alteraciones anatómicas y funcionales son la principal causa de la insuficiente y poco satisfactoria respuesta lograda por el tratamiento médico en muchos pacientes, centrado este, principalmente, en el bloqueo de la secreción ácida del estómago.

La filosofía del tratamiento quirúrgico es restaurar la anatomía de la unión esofagogástrica (UEG) y perfeccionar un mecanismo que corrija la incontinencia del cardias y mejore su función.

Indicaciones

Se pueden definir los siguientes grupos de pacientes en los cuales la cirugía es una opción terapéutica:

- a. *Pacientes con reflujo crónico con medicación permanente que no pueden controlar totalmente los síntomas y/o están insatisfechos con el tratamiento médico*

Son pacientes que no lograron resolver totalmente sus síntomas, están insatisfechos con el tratamiento médico y no están conformes con su calidad de vida. Generalmente continúan con regurgitaciones y/o padecen episodios esporádicos de pirosis y/o padecen pirosis nocturna. Este grupo es actualmente el que más frecuentemente requiere tratamiento quirúrgico. Entre el 79 y el 100% de los pacientes que

se operan están en este grupo. Son pacientes con control subóptimo de sus síntomas a pesar de llevar años medicados con IBP (inhibidores de la bomba de protones). Es la mayor evidencia de que los IBP no pueden resolverle los síntomas a un importante grupo de pacientes.

b. *Pacientes con síntomas extradigestivos provocados por reflujo*

Este grupo de pacientes no puede controlar los síntomas extradigestivos con tratamiento médico aun controlando la pirosis. Muchos de ellos suelen padecer tos crónica, laringitis, ronquera o disfonía, broncoespasmos, o han padecido neumopatías y han realizado varias consultas a neumonólogos y otorrinolaringólogos quienes, ante la falta de etiología reconocida o por inflamación de las cuerdas vocales, aconsejan estudiar el reflujo gastroesofágico. Si en este tipo de pacientes se demuestra, con una prueba de pH, reflujo patológico con correlación sintomática y si no responden satisfactoriamente a un correcto y estricto tratamiento médico, tienen indicación de cirugía.

c. *Pacientes que no responden al tratamiento médico*

Este grupo es el más polémico. Son pacientes con síntomas persistentes o recurrentes aun con un correcto tratamiento médico. En general, hasta hace unos años se recomendaba no operarlos porque el concepto clínico era que, si la pirosis no respondía al tratamiento con IBP, no era causada por reflujo.

Actualmente, este grupo de pacientes es motivo de especial atención. En primer lugar, es importante descartar la persistencia de reflujo y/o revisar si la indicación de medicar a estos pacientes con IBP fue correcta.

En los pacientes que, aun bajo IBP, continúan con esofagitis o tienen un esófago de Barrett (EB), la indicación de cirugía es clara.

En cambio, en los pacientes en los cuales nunca se demostró esofagitis y/o EB es indispensable una minuciosa y correcta evaluación con pHmetría o pH-IM aun bajo medicación con IBP, para demostrar la correlación sintomática con eventos de reflujo. Actualmente se sabe que muchos de estos pacientes tienen un esófago hipersensible a los episodios ácidos en rango normal o a los episodios de reflujo débilmente ácidos que justifican la sintomatología incluso bajo IBP.

La metodología de estudio es muy importante en estos pacientes porque permite una mejor selección de la indicación quirúrgica.

d. *Respondedores al tratamiento médico que deciden optar por un tratamiento quirúrgico porque no quieren depender de una medicación permanente*

Son pacientes satisfechos con el tratamiento médico pero deciden optar por el tratamiento quirúrgico porque no desean tomar medicación de por vida o continuar permanentemente con las limitaciones que les ofrece el tratamiento médico con respecto a la forma de dormir, comer, etc. Son pacientes con ciertas reservas acerca de las consecuencias de tomar IBP en forma permanente y/o desconfían de la inocuidad de tomar medicación por tiempo indefinido. Sus objetivos son controlar los síntomas sin tomar medicación. Este grupo tiene muy buena respuesta con la cirugía, pero los pacientes de este grupo son poco frecuentes.

e. *Pacientes que tienen intolerancia al tratamiento médico*

La intolerancia al tratamiento médico no es frecuente pero suele presentarse con distintas manifestaciones, la más común es la diarrea provocada por los IBP; otros pacientes refieren visión borrosa, cefaleas, etc. Muchos lo resuelvan cambiando el IBP.

f. *Pacientes con complicaciones de la ERGE*

Hay consenso en señalar a las **úlceras, las estenosis** y el esófago de Barrett como complicaciones del RGE.

Las úlceras y las estenosis pépticas esofágicas se producen como consecuencia de reflujo severo generalmente provocado por importantes alteraciones anatómicas y funcionales. La incidencia de esófago acortado en estos pacientes es mayor. Actualmente tales complicaciones, en la era de los IBP, son muy poco frecuentes.

La indicación quirúrgica del EB solo por su hallazgo es discutida, pero muchos grupos quirúrgicos entre los que nos incluimos consideran que el Barrett es una complicación de la ERGE que demuestra RGE crónico acompañado de alteraciones anatómicas y funcionales severas en casi todos los casos. La coexistencia de EB con síntomas de reflujo gastroesofágico es considerada por muchos una clara indicación de cirugía antirreflujo.²

La indicación específica de cirugía del EB será analizada más adelante.

Resumen: las indicaciones quirúrgicas en la ERGE se desprenden principalmente de aquellos pacientes que no pueden resolver los síntomas, no están conformes o satisfechos con el tratamiento médico o tienen lesiones recurrentes o persistentes en la mucosa esofágica como consecuencia de alteraciones anatómicas y/o funcionales que lo justifiquen.

Estudios preoperatorios

La correcta selección de los pacientes para una cirugía antirreflujo es el principal factor pronóstico.

Por lo tanto, es recomendable que todos los pacientes considerados para cirugía antirreflujo (CAR) se estudien con endoscopia para evaluar la mucosa esofágica, con radiología contrastada para evaluar las alteraciones anatómicas, con prueba de pH para confirmar RGE patológico y determinar sus características y con manometría esofágica para evaluar las características del EEI y/o descartar un trastorno motor asociado.³

Esta recomendación se impone no solo para el estudio y selección de los pacientes que van a ser sometidos a una CAR, sino también para su seguimiento posoperatorio en especial si se presentan con recurrencia de sus síntomas, principalmente pirosis, o con disfagia persistente.

Sin embargo, es importante destacar que no hay consenso al respecto y sí una significativa variabilidad de criterios acerca de cuáles estudios deben ser realizados obligatoriamente antes de una CAR y en qué orden. En la práctica clínica asistencial especialmente y también en algunos centros de referencia, han surgido algunos cuestionamientos con respecto a la necesidad obligatoria de realizar estos estudios a todos los pacientes en plan quirúrgico y, en consecuencia, proponen un uso más selectivo de ellos.

Registro de síntomas en cuestionarios especialmente diseñados

Los síntomas son el principal padecimiento de los pacientes con ERGE. Por ello es muy importante registrar los síntomas típicos y atípicos y diferenciar aquellos que pueden ser atribuidos a RGE. Se recomienda registrar los síntomas preoperatorios en un cuestionario especialmente diseñado.⁴

Esto es de mucha utilidad para el seguimiento y lo emplean muchos grupos para evaluar los resultados en los controles postratamiento.

Videoesoscopia digestiva alta (VEDA)

Este estudio debe realizarse a todos los pacientes que van a ser sometidos a una cirugía antirreflujo. Permite confirmar el diagnóstico de ERGE, determinar la presencia de esofagitis y clasificarla, realizar diagnóstico de presunción de esófago de Barrett, observar lesiones elevadas, planas, y/o tomar biopsias de ellas y/o de la mucosa metaplásica. Permite además identificar otras patologías como esofagitis eosinofílica, candidiasis, etc., y descartar un cáncer en los pacientes con disfagia.

Generalmente, los pacientes con ERGE se realizaron varias endoscopias previas a la cirugía a lo largo de su enfermedad, están medicados con IBP y ya tienen varios informes previos con los hallazgos endoscópicos, pero siempre conviene tener una endoscopia reciente antes de la cirugía y evaluar el estado de la mucosa del esófago y del estómago antes de hacer una funduplicatura.

Radiología contrastada con bario por vía oral. Tránsito esofágico y seriada gastroduodenal

Es un estudio de utilidad en el preoperatorio para observar mejor la anatomía y es de gran valor en las grandes hernias hiatales con esófagos acortados. Pero no hay consenso acerca de su utilización y actualmente se solicita cada vez con menor frecuencia. La críticas realizadas a este estudio se deben a su baja sensibilidad para detectar reflujo. Esta ha sido estimada en solo el 36%.⁵

Para nosotros es un estudio que nos ha sido de gran utilidad para observar el vaciamiento esofágico. Brinda información precisa sobre la propagación del bolo alimenticio y sobre las alteraciones anatómicas de la UEG, muy útil para evaluar estenosis y para visualizar el tamaño de la hernia hiatal y además permite sospechar un esófago acortado.

Prueba de pH

pHmetría: es el procedimiento de referencia (*gold standard*) para el diagnóstico de RGE especialmente en pacientes en quienes el diagnóstico no pudo ser confirmado por endoscopia o cuando hay dudas diagnósticas con respecto a la relación del reflujo con los síntomas que refiere el paciente. Básicamente es un estudio que debería realizarse a todos los pacientes que van a ser sometidos a una CAR e indispensable en los pacientes con enfermedad por reflujo no erosiva (NERD) y/o en los pacientes con mala respuesta a los IBP o en aquellos con síntomas atípicos.

En las distintas series quirúrgicas sin embargo se observa su utilización en el preoperatorio en un rango entre el 14 y el 100% de los pacientes. Esta disparidad se puede explicar porque la mayoría de los pacientes de las series quirúrgicas pertenecen al fenotipo ERD (enfermedad por reflujo erosiva) y ha sido cuestionada la necesidad de estudiar con pHmetría a los pacientes con esofagitis. Más aún se ha postulado que la realización de la prueba de pH en el preoperatorio no cambia los resultados o la indicación quirúrgica en estos pacientes con lesión visible en la mucosa. Las pruebas de pH son menos utilizadas en los pacientes tratados en los hospitales generales y se emplean sistemáticamente en los centros de referencia y en las investigaciones clínicas.^{6,7}

Los argumentos a favor de realizar este estudio en el preoperatorio de todos los pacientes, aun en los que tienen ERD, se basan en la importancia de registrar el número de episodios de reflujo ácido, número de episodios prolongados, si son diurnos o nocturnos, y el *score* y/o el índice de correlación sintomática (SI +). Esto permitirá con mayor seguridad y de modo más objetivo comparar los resultados en el posoperatorio especialmente si el paciente regresa con pirosis.

En los pacientes que solo presentan síntomas atípicos o estos predominan sobre los síntomas típicos, y/o no tienen esofagitis, la pHmetría o la pH-IM son fundamentales para confirmar la relación de los síntomas con el reflujo gastroesofágico.

Manometría esofágica

La manometría esofágica (MN) no hace diagnóstico de reflujo gastroesofágico, pero es un estudio muy útil para evaluar el EEI y la motilidad esofágica e identificar condiciones que puedan contraindicar una funduplicatura de 360°. Se estima que el 30% de los pacientes con ERGE tienen algún trastorno motor o motilidad anormal del esófago. Se define como motilidad esofágica inefectiva cuando hay un 30% de ondas por debajo de 30 mm Hg.⁸

En consecuencia, el *clearance* esofágico es más lento y el líquido refluído permanece en contacto con la mucosa esofágica por un período de tiempo más prolongado. Estos pacientes tienen daño más severo en la mucosa y aun esófago de Barrett y más posibilidades de tener episodios de reflujo hasta el esófago superior y síntomas extraesofágicos.

Esto ha generado numerosos debates al respecto, especialmente acerca de si la alteración de la motilidad del esófago inferior es primaria o secundaria al reflujo crónico, lo cual es muy difícil de demostrar y ha llevado a Castell a llamarlo el problema del "huevo o la gallina".⁹

Esta dismotilidad esofágica asociada al reflujo crónico llevó en la década del 90 al grupo de Tom DeMeester a proponer una cirugía antirreflujo "hecha a medida" (*tailored approach*) y realizar un tipo de funduplicatura adaptada a los hallazgos manométricos. Este grupo proponía en estos casos realizar una funduplicatura parcial para evitar problemas posoperatorios de vaciamiento esofágico y disminuir la incidencia de disfagia. DeMeester proponía un Belsey 270°.¹⁰

Tal conducta fue adoptada por otros grupos quirúrgicos aunque utilizando una funduplicatura parcial tipo Toupet o Dor.

Por el contrario, se han publicado trabajos refutando la necesidad de realizar una funduplicatura a medida basada en la motilidad preoperatoria del esófago.¹¹

Fibbe, en el año 2001, en un interesante trabajo de investigación clínica demostró que no es necesario adaptar la confección de la funduplicatura al tipo de motilidad esofágica (*tailored approach*) y que los resultados de la técnica Nissen en pacientes con trastornos de la motilidad esofágica no difieren de los obtenidos en pacientes que tienen peristalsis normal y observó además, en algunos pacientes, que los trastornos motores esofágicos asociados al reflujo mejoran después del método Nissen.¹²

La aperistalsis en pacientes con ERGE es poco frecuente. Su presencia en un paciente con síntomas

de reflujo obliga a descartar una acalasia. Curiosamente, la acalasia, que es una enfermedad opuesta al reflujo, es uno de los principales errores diagnósticos. Las regurgitaciones y la pirosis son síntomas frecuentes en los pacientes con acalasia y pueden ser confundidos con ERGE y medicados con IBP. Más grave aún, se han descrito funduplicaturas realizadas en pacientes con acalasia por error diagnóstico.¹³

Conclusión: aunque la manometría no es un estudio para diagnóstico de reflujo, se recomienda su realización para la evaluación preoperatoria de los pacientes con ERGE.

Fuerte recomendación-bajo grado de evidencia.

Otros elementos para tener en cuenta en el preoperatorio

Otros elementos importantes para evaluar antes de una cirugía antirreflujo son el índice de masa corporal (IMC o *Body Mass Index*-BMI) y el estado psicológico del paciente.

El BMI (peso en kg/talla en m²) tiene un impacto significativo en el seguimiento a largo plazo de los pacientes tratados con una cirugía antirreflujo. Gee informó que la calidad de vida de los pacientes con BMI > 35 luego de la cirugía es significativamente menor en comparación con pacientes con un BMI más bajo.¹⁴

Es además fundamental evaluar muy bien los antecedentes y el estado psicológico del paciente. Se deben tomar en consideración los trastornos de ansiedad, la depresión, los trastornos de conducta, los antecedentes o medicación psiquiátrica y la predisposición hacia el procedimiento. Por otra parte, es importante conocer qué expectativas tiene con respecto a los resultados de la cirugía. Todos estos elementos son muy útiles al momento de seleccionar pacientes para una cirugía antirreflujo.

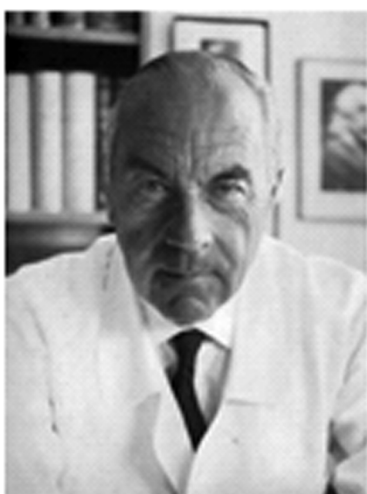
En síntesis, lo recomendable es el diagnóstico de ERGE basado en la VEDA y con un estudio de 24 horas de pH completado con una manometría para evaluar la presión del EEI y la motilidad esofágica. La Rx contrastada es de utilidad para ver la anatomía, el tamaño de la HH y evaluar el vaciamiento esofágico.

Conclusión 1: una correcta y minuciosa selección de los pacientes es uno de los principales factores pronóstico de la cirugía antirreflujo.

Técnica quirúrgica

Reseña histórica y evolutiva

La técnica quirúrgica más frecuentemente utilizada actualmente para la ERGE es la funduplicatura de 360° conocida como técnica de Nissen. Esta técnica fue descrita por Rudolph Nissen, cirujano alemán, en 1956 en Basilea, Suiza. Actualmente se la considera el "gold standard" para el tratamiento quirúrgico del reflujo gastroesofágico.



Rudolph Nissen (1896-1981) nació en el seno de una familia judío-alemana en Neisse, Silesia, Alemania. El interés por la medicina se lo transmitió su padre, un reconocido cirujano que ejerció en Polonia. Inició sus estudios en la Universidad de Breslau, pero debió interrumpirlos por el comienzo de la Primera Guerra Mundial (1914-1919). Durante la Gran Guerra sirvió en una unidad médica militar y fue herido gravemente en un pulmón, lo cual le dejó problemas pulmonares durante el resto de su vida. Finalizó la carrera de medicina después de la guerra, en 1921. Se formó como cirujano en la escuela quirúrgica alemana entrenándose con Ferdinand Sauerbruch, pionero de la cirugía torácica, de quien fue discípulo y protegido. En 1933, por el advenimiento del nacionalsocialismo, dejó la Berlín Charite Clinic y se fue de Alemania. Trabajó en Estambul, en Boston, en Nueva York y en Basilea (Suiza), donde finalmente describió la funduplicatura. En 1931 obtuvo reconocimiento académico mundial al realizar la primera neumectomía total exitosa en una niña de 11 años.¹⁵

En 1948 le realizó exitosamente una cirugía abdominal que le prolongó la vida por muchos años a Albert Einstein.¹⁶

Rudolph Nissen centró su vida en el ejercicio de su profesión, en la educación médica, en el desarrollo de técnicas quirúrgicas y en promover la subspecialización quirúrgica. Debido a su formación realizaba muchas esofagogastrectomías por toracofrenolaparotomía izquierda con anastomosis esofagogástricas intratorácicas, técnica muy utilizada desde 1938 hasta la década del 80 para la resección de los cánceres del esófago inferior o del cardias y aun del estómago.¹⁷ En un procedimiento de resección del cardias por una úlcera péptica, Nissen tuvo dificultades para realizar la anastomosis esofagogástrica y, como no quedó conforme, la reforzó envolviéndola con el estómago. El paciente evolucionó satisfactoriamente. Varios años después en un control, contrariamente a lo que observaba

habitualmente, Nissen advirtió que este paciente no tenía esofagitis, algo muy frecuente después de este tipo de cirugía. Así comenzó a idear la funduplicatura para el tratamiento del reflujo gastroesofágico. Ya en la Universidad de Basilea como director del departamento quirúrgico describió la funduplicatura para el tratamiento de la ERGE, utilizándola en 1955 en una mujer de 49 años con historia de reflujo y que publicaría finalmente en 1956.¹⁸ En esta descripción de la técnica, Nissen no describe el cierre del hiato esofágico diafragmático ni recomienda la sección de los vasos cortos. La funduplicatura inicialmente descrita tenía una longitud de 4-6 cm.

La técnica rápidamente demostró su eficacia para detener el reflujo y fue adoptada para el tratamiento quirúrgico de la ERGE. Los inconvenientes posoperatorios más frecuentes de este procedimiento fueron la disfagia y el *Gas Bloat*, cuya traducción sería "hinchado por aire" (distensión, flatulencia y meteorismo) y dificultad para eructar. En virtud de la síntesis de la expresión en inglés, para referirnos a este síndrome seguiremos utilizando en este relato el término *gas bloat*.

Era una época, anterior al desarrollo de los bloqueantes de la secreción ácida del estómago, en la cual se observaba una alta prevalencia de esofagitis severas y graves con úlceras y estenosis. Desde su descripción numerosas modificaciones técnicas fueron realizadas hasta llegar a la funduplicatura actualmente recomendada. Interesante de destacar es el trabajo publicado por Nissen, Rossetti y Siewert sobre la experiencia de 20 años usando la funduplicatura para el tratamiento de la ERGE, en el cual como conclusión los autores, casi como un presagio, enuncian que en el futuro los resultados deberán ser superados mejorando las indicaciones más que modificando la técnica, remarcando la importancia de la selección de los pacientes.¹⁹

Sin embargo, una de las modificaciones técnicas más trascendentes se produjo luego de que Donahue y Bombeck presentaran con éxito una técnica para prevenir el reflujo sin "gas bloat", denominada "floppy Nissen".²⁰ Esta consiste en una válvula de 360° más pequeña, de no más de 1,5-2 cm. Excelentes resultados obtenidos a largo plazo con esta técnica serían publicados posteriormente.^{21,22}

Su eficacia para el control de los síntomas y la curación de la esofagitis es alta. Esta es actualmente la técnica más utilizada para confeccionar la funduplicatura acompañada por el cierre sistemático del hiato esofágico y la sección de los vasos cortos para movilizar completamente el fundus gástrico.

Efectos de la funduplicatura sobre las causas que facilitan el RGE

Debido a los buenos resultados demostrados, la funduplicatura fue profusamente estudiada a fin de

comprender los efectos que produce para lograr sus objetivos. Debe de ser una de las operaciones más estudiadas de la cirugía gastroenterológica en lo que respecta a los cambios fisiológicos que produce. Distintos estudios han demostrado que el Nissen, aumenta la presión del EEI, disminuye el número de RTEI, normaliza la exposición de ácido del esófago y mejora el vaciamiento gástrico.²³⁻²⁵

Estos logros acordes con sus objetivos son los que le permiten a la funduplicatura la obtención de buenos resultados en el tratamiento de la ERGE. El control del reflujo con la funduplicatura no es influenciado por las características del material refluído y es igualmente eficaz para evitar el reflujo en posición supina y/o de decúbito.²⁶

Esta es una de las grandes ventajas del tratamiento quirúrgico sobre el tratamiento médico.

Es además un procedimiento seguro y eficaz tanto en jóvenes y adultos como en ancianos.²⁷

La era laparoscópica de la cirugía antirreflujo

En 1991, Bernard Dallemagne publica la realización de la funduplicatura por laparoscopia introduciendo la cirugía antirreflujo en la cirugía de invasión mínima.²⁸

A partir de entonces, acompañando el alto impacto de la cirugía laparoscópica, se observó un incremento exponencial en el número de cirugías laparoscópicas antirreflujo. Este aumento, en una curva creciente, llegó rápidamente al 800%. En el año 2010, el 81,6% de todas las funduplicaturas realizadas en los Estados Unidos se realizaron por laparoscopia.²⁹

El vertiginoso aumento inicial de la funduplicatura laparoscópica ha sido atribuido al entusiasmo que despertó el procedimiento y a la gran aceptación por parte de los clínicos y gastroenterólogos, por la buena tolerancia, rápida recuperación de los pacientes y corta estadía de internación, comparada con la funduplicatura por laparotomía. La internación se redujo drásticamente de 7 a 2 días en promedio. Además, la funduplicatura laparoscópica (FL) redujo el porcentaje de cirugías antirreflujo por vía torácica del 12% al 1%, disminuyó significativamente el número de esplenectomías asociadas a esta cirugía y abolió las complicaciones inherentes a la laparotomía.³⁰

En 1999 se informaron en los Estados Unidos 34.800 cirugías antirreflujo laparoscópicas. No obstante es difícil aceptar que este impactante fenómeno pueda ser atribuido solo a una mejor tolerancia del procedimiento. Es evidente que también existía una necesidad subyacente de un grupo importante de pacientes que no lograban controlar sus síntomas y/o estaban disconformes con la calidad de vida que les brindaba el tratamiento médico. Esos pacientes accedieron rápidamente a una opción terapéutica mínimamente invasiva, muy bien tolerada y con baja morbilidad, para resolver su problema.

En el año 2000, la curva ascendente se estabilizó y comenzó un descenso del número de cirugías antirreflujo que persistió hasta el año 2006. Llamativamente, esta disminución del número de cirugías antirreflujo fue del orden del 40%. Actualmente se realizan en los Estados Unidos aproximadamente 5,3 cirugías antirreflujo cada 100.000 adultos, cifra bastante inferior a los 15,7 cada 100.000 adultos/año registradas en 1999.^{31,32} Aunque esta marcada disminución no ha sido aún completamente explicada, se considera que puede deberse a la influencia de algunas publicaciones que señalan que un porcentaje importante de pacientes operados toma IBP en el posoperatorio alejado³³ y/o a los efectos adversos observados en pacientes con funduplicatura (disfagia, *gas bloat*), a la mayor disponibilidad de IBP de venta libre y al aumento del número de cirugías bariátricas.²⁹

Para otros, en cambio, este descenso se debe a que luego de algunos años de entusiasmo por la buena tolerancia del procedimiento, las indicaciones se fueron revisando, protocolizando, se hicieron más precisas y se estabilizaron. La escasa derivación de los médicos de cabecera y/o la poco frecuente indicación del tratamiento quirúrgico por parte de los especialistas han sido señalados como factores relacionados con este descenso. Si bien la funduplicatura laparoscópica ha demostrado ser un procedimiento seguro y una alternativa válida a la medicación con IBP de por vida, es hoy poco prescrita. Tomando el volumen de pacientes que consultan por síntomas de reflujo y comparándolo con el volumen de cirugías realizadas, este último es insignificante. Se ha estimado que si se operara solo el 1% de los pacientes que consultan por síntomas de reflujo, el volumen de las cirugías antirreflujo se incrementaría 40 veces.²⁹

Aspectos técnicos

La posición: el paciente se coloca en decúbito dorsal con las piernas separadas en posición de litotomía modificada y la camilla entre 30° y 45°.

El cirujano se ubica entre las piernas del paciente, un ayudante a derecha y otro a la izquierda.

Los trocares: se colocan 4 trocares, cuya ubicación varía de acuerdo con las preferencias del cirujano y se mantiene un *plateau* de 14 mm de CO₂ en la insuflación. Nosotros preferimos la siguiente ubicación de los trocares: el trocar para introducir la óptica de 30° se coloca a 2 cm por encima y a 2 cm a la izquierda del ombligo. Dos trocares, uno en cada región subcostal derecha e izquierda para la mano derecha e izquierda del cirujano, generalmente en la línea medioclavicular, pero adaptando dicha ubicación a cada paciente. Lo importante es conformar un buen triángulo entre la óptica y la mano izquierda y derecha que le permita al cirujano trabajar cómodo. Otro trocar en la línea axilar anterior izquierda a la

altura del ombligo para la colocación de una pinza de presión que permita al ayudante descender el estómago hacia el abdomen y hacia la izquierda. Por una pequeña incisión subxifoidea se coloca un separador hepático tipo Nathanson para separar el lóbulo izquierdo del hígado y exponer el hiato (Fig. 1).

Aspectos técnicos resaltables

1. Conservar la rama hepática del nervio vago en la sección de la *pars flácida* del epiplón menor, así como la arteria hepática izquierda en el caso que se presente, como ocurre en el 10% de los casos. La sección de la rama hepática del nervio vago debe evitarse por sus consecuencias sobre la función vesicular y el mayor riesgo para desarrollar litiasis vesicular.³⁴

2. La disección de ambos pilares esofágicos debe realizarse evitando meterse entre las fibras musculares para conservar firme la estructura para el posterior cierre del hiato (Figs. 2 y 3).

El hiato esofágico (crura diafragmática) constituye el esfínter externo y es un importante componente de la barrera gastroesofágica antirreflujo. La reducción de la hernia hiatal, la disección del esófago y el estrechamiento del hiato son pasos fundamentales para el éxito de una cirugía antirreflujo. Su omisión o falla es causa de recurrencia de reflujo y/o de hernia paraesofágica posoperatoria.

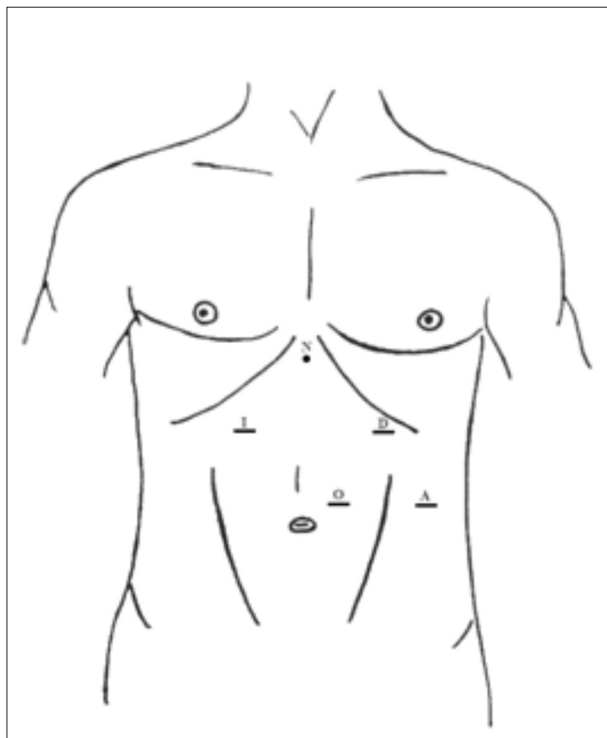
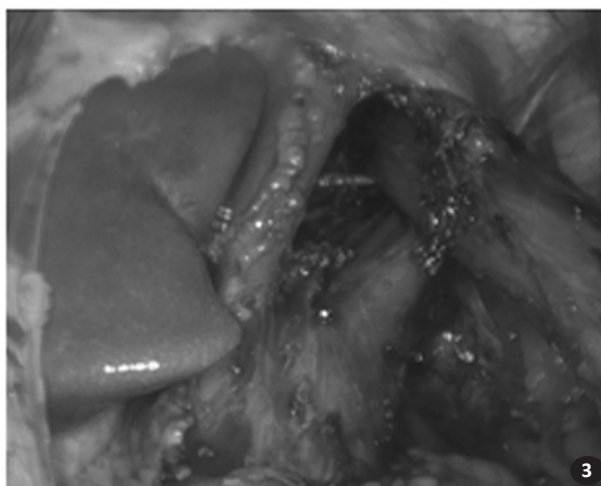
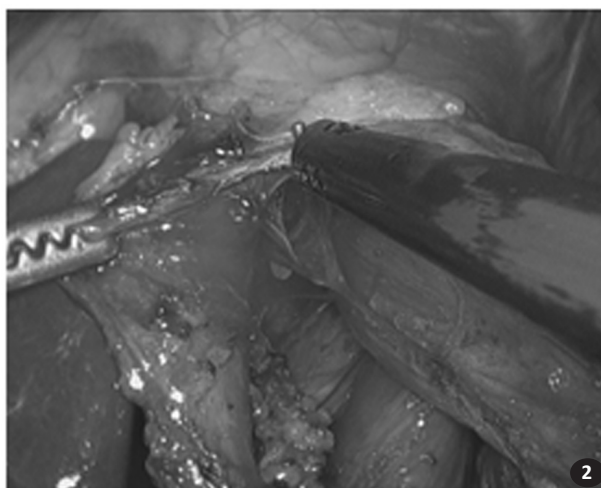


Figura 1. Ubicación de los trocares. O: óptica; N: separador hepático tipo Nathanson; I: mano izquierda; D: mano derecha; A: ayudante con pinza de presión



Figuras 2 y 3. Disección del hiato esofágico y del esófago abdominal y mediastinal

3. Salvo en las hernias mixtas o paraesofágicas, nosotros habitualmente comenzamos la disección por el pilar derecho, mientras que algunos cirujanos prefieren comenzar por el pilar izquierdo.

4. La reducción del estómago deslizado y la disección del esófago en el mediastino son pasos fundamentales para obtener una suficiente longitud del esófago abdominal, clave para obtener buenos resultados (Fig. 3).

La disección debe ser lo suficientemente alta en el mediastino de modo tal que permita lograr el objetivo perseguido. La simple presencia de una longitud suficiente de esófago abdominal se considera un mecanismo antirreflujo por sí mismo, porque esta porción esofágica es sometida a la presión abdominal positiva y actúa como una válvula.

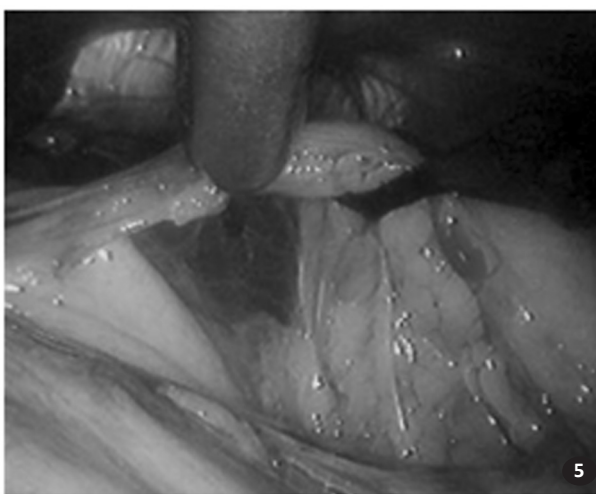
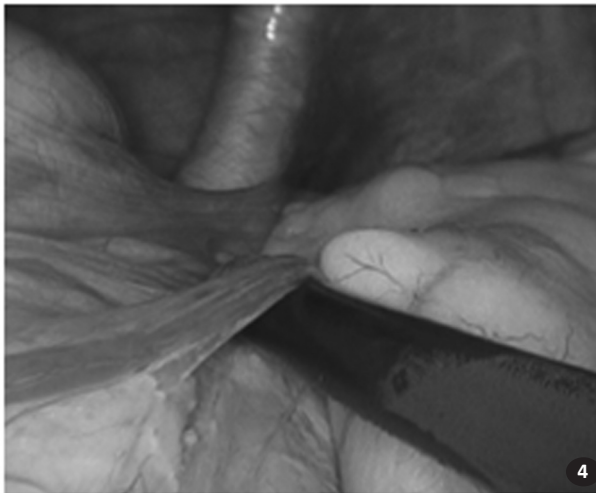
5. Sección de los vasos cortos: coincidiendo con otros grupos quirúrgicos, nosotros preferimos seccionar los vasos cortos, liberar el fundus del diafragma y del polo superior del bazo (Figs. 4 y 5) y realizar una completa disección de su cara posterior. Esto permite llevar a cabo cómodamente una funduplicatura sin tensión.

Una falla en la completa movilización del fundus puede derivar en una funduplicatura con tensión y en mayor incidencia de disfagia posoperatoria.³⁵

Sin embrago, tres investigaciones prospectivas aleatorizadas comparando Nissen laparoscópico con o sin sección de los vasos cortos no hallaron ninguna diferencia en los resultados clínicos a los 2 y 5 años.³⁶⁻³⁸ No solo no observaron mayor incidencia de disfagia posoperatoria sino que el grupo con sección de los vasos cortos tuvo mayor incidencia de *gas bloat*.

A pesar de ello la mayoría de los grupos quirúrgicos prefieren y aconsejan la sección de los vasos cortos, aunque no especifican si todos o algunos.

Una vez finalizados estos pasos se deben poder visualizar correctamente ambos pilares, el extremo de la "V" del hiato esofágico diafragmático, el nervio vago posterior que se aconseja dejar pegado al esófago y una amplia ventana retroesofágica que permita con comodidad pasar el fundus por detrás



Figuras 4 y 5. Liberación del fundus gástrico con sección de los vasos cortos

del esófago (Fig. 3) y confeccionar sin tensión la funduplicatura de 360°.

6. Cierre del hiato esofágico diafragmático: hay consenso en señalar que se debe cerrar el hiato. El hiato tiene una importante función en la barrera antirreflujo. Cuando no se cierra el hiato hay mayor incidencia de hernia paraesofágica posoperatoria y mayor incidencia de deslizamiento de la funduplicatura hacia el tórax. El hiato debe cerrarse con material irreabsorbible, sin tensión y sin estrecharlo demasiado, ya que este paso puede ser causa de disfagia posoperatoria (Fig. 6).

En los casos en los cuales el hiato es grande, algunos grupos quirúrgicos prefieren colocar una malla para reforzar el cierre y prevenir la recidiva. La colocación de mallas para reforzar la reparación del hiato se impulsó especialmente para los hiatos muy grandes observados en las hernias paraesofágicas a los cuales muchas veces es difícil cerrarlos satisfactoriamente y, en consecuencia, el índice de recidivas es alto. El tipo de material utilizado fue cambiando con el tiempo, se abandonaron las mallas de polipropileno y luego también las de polytetrafluoroetileno (PTFE) por las secuelas alejadas y la necesidad, en algunos pacientes, de reoperaciones por inclusión visceral que requirieron gastrectomías y/o esofagectomías. Si bien las recidivas observadas con estas mallas era menor, su uso se discontinuó. Actualmente, la tendencia es usar cada vez menos mallas y siempre de material de tipo biológico. Aún no hay resultados alejados con el uso de este tipo de mallas biológicas y otros son desalentadores, con alto índice de recidiva. De todos modos en la cirugía antirreflujo rara vez se necesita la colocación de mallas; estas se reservan como una opción en recidivas o en grandes hernias paraesofágicas.

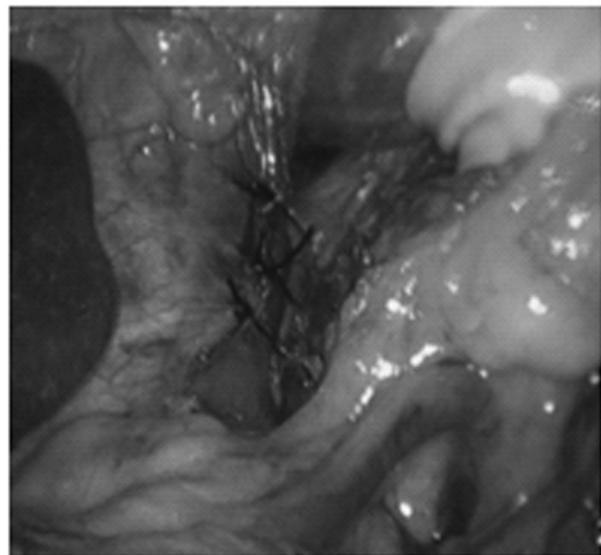


Figura 6. Cierre del hiato esofágico

7. Funduplicatura. La funduplicatura se confecciona envolviendo el esófago abdominal con el fundus gástrico (360°) en una longitud de 1,5 a 2 cm. Para ello se pasa el fundus por detrás del esófago envolviéndolo en todas sus caras (Figs. 7 y 8) y se sutura con 2 o 3 puntos de material irreabsorbible pasando el punto más distal, tomando también el esófago. Nosotros preferimos la seda 2/0 (Fig. 9).

Conservar una correcta geometría evitando torsiones del fundus es fundamental para su buen funcionamiento y para disminuir la disfagia posoperatoria. Se recomienda, y es muy utilizada, la “maniobra del lustrabotas” moviendo de derecha a izquierda y de izquierda a derecha el fundus gástrico liberado por detrás del esófago antes de confeccionar la funduplicatura y asegurarse así una buena presentación.

Antes de confeccionar la funduplicatura algunos cirujanos aconsejan pasar una bujía de 54-60 French

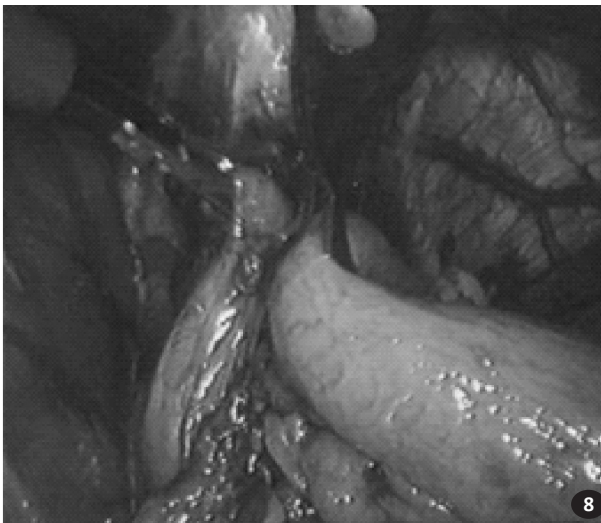
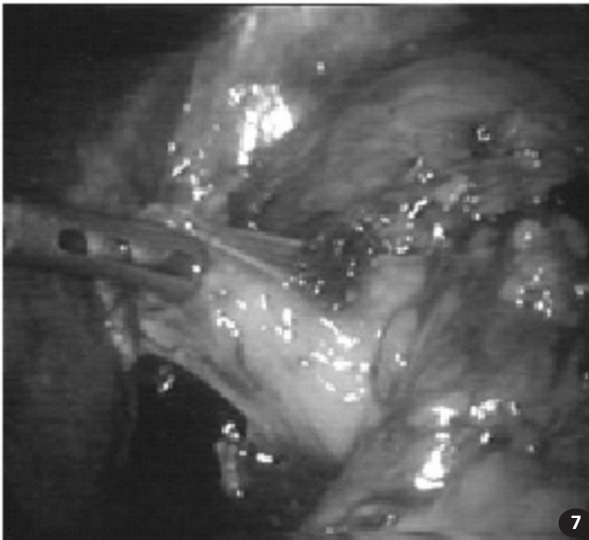


Figura 7 y 8. Movilización de fundus gástrico por detrás de esófago

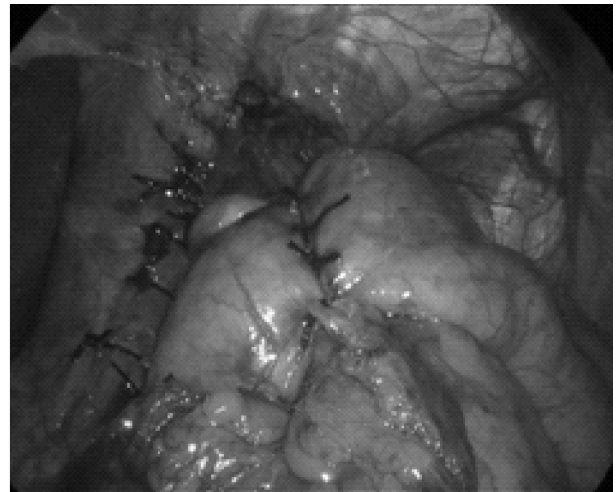


Figura 9. Funduplicatura 360°

para asegurarse la confección de una válvula no muy ajustada al esófago y así prevenir la disfagia.^{39,40}

Esta es una maniobra que hemos utilizado cuando comenzamos con esta cirugía por laparoscopia pero que luego abandonamos, ya que no está exenta de riesgos. Con precauciones es muy útil durante la curva de aprendizaje.

La estandarización de la técnica quirúrgica de la cirugía antirreflujo es altamente aconsejable y lleva a lograr mejores resultados.⁴¹

Grado de Recomendación A-SAGES (Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons).

Conclusión 2: una prolija y reglada técnica quirúrgica y su estandarización es un importante factor pronóstico.

Curva de aprendizaje

Como cualquier procedimiento quirúrgico, la cirugía antirreflujo laparoscópica tiene una curva de aprendizaje, la cual impacta en los resultados.

¿Cómo se podría definir una curva de aprendizaje?

Se considera como curva de aprendizaje el período que le toma a un cirujano adquirir la experiencia suficiente con una técnica quirúrgica como para optimizar resultados. La curva de aprendizaje se estabiliza cuando el cirujano logra estabilizar sus resultados disminuyendo el número de complicaciones y secuelas. El número de cirugías que necesita cada cirujano para completar su curva de aprendizaje es variable y depende de varios factores; sin embargo para la técnica Nissen por laparoscopia ha sido estimada entre 30 y 50 procedimientos.

Así como la curva de aprendizaje impacta en los resultados, no hay duda de que la experiencia

del cirujano o del equipo quirúrgico mejora los resultados alejados del Nissen laparoscópico (NL). Recientemente, Gill demostró que después de los 400 casos disminuye significativamente el número de complicaciones y secuelas.⁴²

Los resultados observados en los centros de referencia son superiores a los observados fuera de ellos.³²

Conclusión 3: la experiencia del cirujano y/o del grupo quirúrgico es un reconocido factor pronóstico para obtener buenos resultados.

Complicaciones intraoperatorias

Las complicaciones intraoperatorias descritas en la literatura se detallan en la tabla 1.

Estas pueden pasar inadvertidas durante el acto quirúrgico o hacerse evidentes en el posoperatorio obligando a una reoperación.

En un reciente metanálisis se observó que la morbilidad peroperatoria de la funduplicatura laparoscópica es significativamente menor, 65% menos de complicaciones, comparada con la funduplicatura abierta.⁴³ **Nivel I de evidencia.**

El índice de conversión a cirugía abierta varía entre 0 y 9,6%. Este índice es actualmente muy bajo e inversamente proporcional a la experiencia del equipo quirúrgico. Se recomienda la estandarización de la técnica quirúrgica y lleva a excelentes resultados posoperatorios y a un índice de conversión del 2%.⁴¹

Complicaciones posoperatorias

Las complicaciones posoperatorias de la cirugía antirreflujo laparoscópica son poco frecuentes y la morbilidad publicada está en un rango entre 4-8,1%. En un estudio de población utilizando la base de

datos del *National Surgical Quality Improvement Program* (ACS NSQIP) del *American College of Surgeons* que incluyó a 7531 pacientes que recibieron una funduplicatura laparoscópica, la morbilidad fue del 3,8%. Esta morbilidad aumenta con la edad (2,2 a 7,3%) especialmente después de los 70 años y con las comorbilidades. Las complicaciones más frecuentes son las respiratorias (1,3%) y las urinarias (1,1%). Las complicaciones cardiovasculares (infarto, fibrilación auricular y arritmia) son más frecuentes en pacientes mayores de 70 años. La mortalidad informada fue del 0,05% para pacientes menores de 70 años y del 0,8% para los mayores de 70 años.⁴⁴

La FL es una cirugía muy bien tolerada con índices de complicaciones posoperatorias muy bajos, pero ninguna cirugía está exenta de riesgos y, aunque poco frecuentes, algunos eventos inesperados o adversos pueden ocurrir (Tabla 2).

La estandarización de la técnica quirúrgica permite índices de complicaciones posoperatorias del 3% y un promedio de 48 horas de internación. **Nivel I de evidencia.**

Resultados inmediatos

Los resultados de la cirugía antirreflujo son evaluados principalmente por el control de los síntomas, el índice de satisfacción de los pacientes con el tratamiento recibido, la mejora de su calidad de vida y los efectos adversos y/o secuelas. Existe gran heterogeneidad en la literatura con respecto a los factores que se evalúan para medir resultados y en la metodología utilizada para ello.

Los resultados inmediatos en general han sido evaluados con respecto a la tolerancia y a la morbilidad.

Tabla 1. Cirugía antirreflujo. Complicaciones intraoperatorias

Perforaciones esofágicas o gástricas durante la disección
Perforaciones gástricas, por presión de instrumentos al traccionar el estómago hacia distal, o durante la sección de los vasos cortos
Hemorragia en la disección de los vasos cortos
Traumatismo del bazo
Infarto esplénico
Lesiones de grandes vasos por trocares
Lesiones hepáticas por separador o al introducir el trocar subcostal derecho
Perforación esofágica por bujía
Neumotórax
Fibrilación auricular
Arritmia cardíaca

Tabla 2. Cirugía antirreflujo. Complicaciones posoperatorias

Neumotórax
Hemotórax
Neumonía
Atelectasia
Trombosis de la vena mesentérica
Trombosis de la vena esplénica
Trombosis portomesentérica
Trombosis de la arteria mesentérica
Absceso esplénico
Infarto esplénico
Quiloascitis
Úlcera gástrica o duodenal
Hemoperitoneo por sangrado intraabdominal
Hemoperitoneo por sangrado de las incisiones
Hematomas de la pared abdominal
Absceso subfrénico
Fibrilación auricular
Arritmias
Infección urinaria
Infección de heridas

dad del procedimiento, al control de los síntomas y al índice de satisfacción de los pacientes. Hay suficiente evidencia que demuestra que la funduplicatura laparoscópica es una cirugía muy bien tolerada, con baja morbilidad y corta internación, lo cual les permite a los pacientes una rápida recuperación y re inserción a sus tareas habituales.^{39,45-50}

Para evaluar los síntomas se utiliza comúnmente una escala tipo Likert con 4-7 opciones de respuesta, con la cual se elabora un *score* de síntomas preoperatorios y posoperatorios. En ella se consideran los síntomas típicos, pirosis y regurgitación, los síntomas atribuidos a efectos adversos de la funduplicatura como la disfagia, la capacidad para eructar, la distensión abdominal y la flatulencia. Con esta metodología de evaluación, los resultados inmediatos comunicados con la funduplicatura laparoscópica desde principios de la década del 90 mostraron índices muy satisfactorios en más del 90% de los pacientes, especialmente para el control de la pirosis, las regurgitaciones y la disfagia no asociada a estenosis.^{45,46,50}

En cambio, los resultados obtenidos con la FL para el control de los síntomas atípicos son menores. Por ello es muy importante demostrar en el preoperatorio con métodos objetivos (pH, pH-IM) la relación de los síntomas atípicos con episodios de reflujo. Los pacientes con síntomas laríngeos, tos, carraspera, disfonía, asociados a síntomas típicos de ERGE, mejoran sus síntomas con la funduplicatura en mucho mayor grado que los pacientes con síntomas laríngeos sin síntomas de reflujo asociado.⁵¹⁻⁵³ Precisamente, la tos y la carraspera cuando están asociadas a reflujo son los síntomas extraesofágicos con mayor respuesta al tratamiento quirúrgico. Patti, en el año 2000, informó que la tos crónica fue resuelta luego de una cirugía antirreflujo en el 83% de sus pacientes que presentaban una pHmetría patológica con correlación sintomática positiva.⁵⁴

Muchos autores incluyen la disfagia como el tercer síntoma más frecuente en los pacientes con ERGE y la consideran un síntoma típico. La prevalencia de disfagia en pacientes con reflujo severo es alta. La disfagia preoperatoria en ausencia de estenosis que la justifique se debe a la inflamación de la mucosa del esófago distal y a los trastornos de la motilidad esofágica que padecen los pacientes con reflujo crónico. Estos mejoran significativamente con la funduplicatura. La disfagia preoperatoria no relacionada con estenosis se resuelve mediante la funduplicatura en más del 80% de los casos.⁵⁵

Varios estudios objetivos han confirmado la eficacia de la funduplicatura para controlar el reflujo. Los controles posoperatorios con pHmetría a los 3 y 12 meses han mostrado una disminución significativa ($p < 0,0001$) en el número de episodios de reflujo, en el número de los episodios de reflujo ácido prolongados y en el porcentaje de tiempo con $pH < 4$, al menos en el corto plazo.^{56,57}

Resultados alejados

La funduplicatura de Nissen con cirugía abierta ya había mostrado muy buenos resultados a largo plazo, entre el 84,1 y el 91% de los casos, para controlar los síntomas de la ERGE y la esofagitis, con efectos adversos escasos y tolerables.^{22,58}

Luego del impacto inicial de la funduplicatura laparoscópica en la década del 90 y sus excelentes resultados inmediatos, a principios del año 2000 comenzaron a conocerse los resultados alejados a 5 y 10 o más años en un número mayor de publicaciones que las que se referían a cirugía abierta. Estas publicaciones mostraron muy buenos resultados clínicos y un índice de satisfacción de los pacientes $> 80\%$. Los estudios con seguimiento a 10 o más años han mostrado una eficacia de la técnica Nissen para el control alejado del reflujo del orden del 74-90%, con una eficacia levemente mayor a los 5 años del orden del 88-95%.⁵⁹⁻⁶¹

En un estudio comparativo entre funduplicatura laparoscópica y funduplicatura convencional que recolectó información de 1036 pacientes se concluyó que la funduplicatura laparoscópica combina los beneficios inmediatos, excelente tolerancia, corta internación y rápida recuperación, con muy buenos resultados alejados comparables a los obtenidos con la cirugía convencional.⁴³

En conclusión, los resultados alejados de la cirugía antirreflujo son muy buenos y perdurables y tienen un alto índice de satisfacción de los pacientes.

Parámetros para medir el éxito de una cirugía antirreflujo

Los síntomas: el principal padecimiento de los pacientes con ERGE son los síntomas, por lo cual el control de estos se toma como parámetro principal para medir el éxito del tratamiento.⁶² El índice de satisfacción del paciente también es considerado un parámetro válido para la evaluación de los resultados.

Para ello se utilizan cuestionarios especialmente diseñados con escala tipo Likert, también denominada método de evaluaciones sumarias, que asigna un puntaje determinado a cada ítem, en el caso de ERGE generalmente de 0 (sin síntomas) a 10 (síntomas permanentes) o de acuerdo con su severidad (leve, moderada, severa) y frecuencia (varias veces por día, cada semana, cada 15 días, etc.). Estos cuestionarios son de gran utilidad porque pueden ser respondidos por el paciente en la consulta espontánea o por recitación o por correo o correo electrónico y/o por vía telefónica. De esta forma se evalúan resultados según un índice sintomático prefunduplicatura y posfunduplicatura o solamente poscirugía. La gran mayoría de las publicaciones toma, además, como parámetros de éxito los índices de satisfacción del

paciente con el tratamiento recibido y/o la respuesta afirmativa del paciente a las preguntas: ¿Se operaría nuevamente? y/o ¿Está conforme con la decisión tomada?⁶³⁻⁶⁵

El control de los síntomas con la funduplicatura está ampliamente demostrado por los puntajes (*scores*) sintomáticos obtenidos en el posoperatorio alejado de los pacientes sometidos a cirugía antirreflujo, los cuales son claramente inferiores comparados con los obtenidos por el tratamiento médico con inhibidores de la bomba de protones antes de la cirugía.⁶⁵ Esto queda reflejado en un alto índice de satisfacción de los pacientes.^{57,65,66}

A pesar de ser ampliamente utilizada, la evaluación de los resultados por los síntomas ha sido considerada como poco apropiada por incompleta y no exenta de dificultades.⁶⁷

En los pacientes con ERGE, los síntomas son bastante profusos y no siempre fiables.

La correlación entre los síntomas y los hallazgos endoscópicos es baja.⁶⁸

El 60% de los pacientes que padecen pirosis no tiene esofagitis, o más aún aproximadamente el 25% de los pacientes con ERGE no tiene pirosis.⁶⁹

La explicación para esta discordancia es la sensibilidad de la mucosa esofágica muy variable de una persona a otra. Cuando el cuadro clínico dominante es la pirosis o la regurgitación ácida la sensibilidad para síntomas de reflujo es del 89% y 95%, respectivamente, pero la especificidad comparada con pHmetría es del 38% y del 6%, respectivamente.⁷⁰

Es importante el control objetivo del reflujo con estudios de pH. Pellegrini halló que la pirosis fue el único síntoma que tiene una correlación significativa con la exposición esofágica al ácido, con un valor predictivo positivo del 43% y un valor predictivo negativo del 82% con una certeza del 78%.⁶⁶

A pesar de los excelentes resultados para el control de los síntomas informados, en los seguimientos alejados comenzaron a detectarse recidivas sintomáticas y/o radiológicas y, sorprendentemente, que muchos pacientes volvían a la ingesta de IBP. Cierta preocupación se puso de relieve acerca de la durabilidad de los resultados alejados de la funduplicatura.

En el año 2001, Spechler comunicó, con gran repercusión, que en el posoperatorio alejado el 62% de los pacientes tomaba medicación antiácida.³³ Si bien este trabajo tiene fallas metodológicas y ha sido extensamente criticado, otros trabajos con seguimientos mayores de 5 años confirmaron la ingesta de IBP en los pacientes operados, pero con una incidencia mucho menor.

Nace así un controvertido concepto que considera como falla, recidiva o recurrencia la ingesta de IBP en el posoperatorio alejado de los pacientes con cirugía antirreflujo. La ingesta de IBP en el posoperatorio alejado de la cirugía ha sido motivo de varios estudios e investigaciones clínicas. Estudiando

con pHmetría a pacientes con síntomas posteriores a la funduplicatura se demostró que solo un grupo menor de ellos tiene pH anormal en el esófago distal.⁷¹ El grupo de trabajo de la University of Southern California estudió a 37 pacientes con ingesta de IBP pos-Nissen y observó que solo el 23% de ellos tenían un *score* de DeMeester anormal.⁷²

Estos estudios llamaron la atención sobre el error en considerar como falla o recurrencia la ingesta de IBP en el posoperatorio y que el uso de IBP pos-Nissen es inapropiado en la mayoría de los pacientes. La ingesta de IBP en el posoperatorio alejado de los pacientes con funduplicatura se atribuye a la persistencia o recurrencia de pirosis. Thompson estudió a 76 pacientes con pirosis posfunduplicatura y pHmetría. En 56/76 (74%) el estudio de pH era de rango normal. Sin embargo, 35 (63%) de ellos tomaban IBP.⁷³

Esto confirma que en muchos pacientes, a pesar de la ingesta de IBP, hay una pobre correlación entre los síntomas posoperatorios y reflujo. Existen otras causas de pirosis además de la ERGE, como la distensión esofágica, la ingesta de determinados líquidos, la dispepsia y el colon irritable. Otras causas de ingesta de IBP en el posoperatorio de la funduplicatura son acidez, epigastralgia, o simplemente síntomas no relacionados con reflujo gastroesofágico, lo cual demuestra que la ingesta de IBP en el posoperatorio alejado de los pacientes en forma aislada no debe ser considerada una recurrencia de reflujo o falla de la cirugía.

De todos modos, a pesar de la prevalencia de ingesta de IBP en el posoperatorio alejado de la cirugía antirreflujo, si se evalúa la ingesta de IBP antes y después de la cirugía, el resultado es altamente satisfactorio. En general, de las series publicadas y de nuestra observación personal se desprende que el 100% de los pacientes tomaba IBP por síntomas de reflujo antes de operarse, mientras que en el posoperatorio alejado solo entre el 20 y el 30% toma IBP por síntomas de reflujo. Por lo cual se considera que la cirugía antirreflujo es eficaz a largo plazo para controlar los síntomas de reflujo sin medicación permanente en más del 70% de los pacientes.⁷⁴

A pesar de ello se ha llamado la atención acerca de que, si bien muchos pacientes con pirosis posfunduplicatura no tienen reflujo ácido demostrado en los estudios de pH, es evidente que para ellos este es un padecimiento que no pudo ser resuelto. Esto tal vez se deba a una incorrecta indicación de cirugía o a la distensión del esófago distal provocada por la resistencia que produce la funduplicatura al paso del bolo alimenticio, lo cual fortalece la utilidad de realizar estudios de pH en todos los pacientes que van a ser sometidos a una cirugía por reflujo.

Controles alejados con estudios objetivos. Se coincide en señalar —idealmente— que los resultados de la funduplicatura deberían ser evaluados con

una metodología más objetiva a través de estudios de pH (pHmetría, pH-IM) que permitan objetivar la persistencia o recurrencia de reflujo gastroesofágico. Lamentablemente, la tolerancia y la empatía de los pacientes a este tipo de estudios son muy bajas.

En la práctica, la pHmetría en el posoperatorio generalmente se indica a los pacientes que tienen síntomas recurrentes o toman medicación antiácida. Como ejemplo de ello, de las series publicadas se desprende que el número de estudios funcionales realizados en el posoperatorio alejado a los pacientes con Nissen, en promedio, no supera el 25%. Esto se debe principalmente a la poca disposición de los pacientes a realizar un estudio incómodo, especialmente si están conformes y/o satisfechos con la mejoría de sus síntomas. El estudio de pH con el *Bravo system* mediante cápsula colocada por endoscopia con anestesia general probablemente permita en el futuro, por su excelente tolerancia, un mayor y mejor seguimiento alejado de los pacientes operados con estudios objetivos.

La realidad socioeconómica y la economía de la salud contribuyen a que esto sea habitualmente impracticable o imposible en todo el mundo, salvo en determinados centros con investigaciones específicas. En ellos se demostró la alta eficacia de la funduplicatura para normalizar el pH intraesofágico.^{57,66}

La pH-IM es un estudio que puede brindar más información en pacientes con síntomas posfunduplicatura. Roman estudió a 36 pacientes pos-Nissen con pH-IM, 13 con síntomas y 23 sin síntomas. Los resultados mostraron un promedio de eventos de reflujo inferiores en los pacientes con Nissen que en el grupo control sano. Basado en el SAP (*symptom association probability*), los síntomas fueron correlacionados significativamente con episodios de reflujo en 6 pacientes, por reflujo ácido en 3 y con ausencia de reflujo ácido en 3. Estos últimos débilmente ácidos, de poco volumen. La conclusión de este estudio fue que la funduplicatura es muy eficaz para todo tipo de reflujo.⁷⁵

Es importante destacar que la evaluación de los resultados quirúrgicos por los síntomas y/o considerando el índice de satisfacción de los pacientes ha sido fuertemente defendido ya que, desde el punto de vista del padecimiento de los pacientes, el objetivo final es la mejoría de sus síntomas y ello está directamente relacionado con su calidad de vida.

Calidad de vida. Es notorio que los pacientes con ERGE ven afectada su calidad de vida. La mejoría de esta es uno de los objetivos terapéuticos de la medicina, por lo cual se han empleado los índices de calidad de vida de los pacientes como parámetro de éxitos o fallas de la cirugía antirreflujo. Esos índices, en los pacientes con ERGE, están disminuidos no solo por los síntomas sino también por sus consecuencias. Los cambios obligados en los hábitos de alimentación y de costumbres, dormir semisentado o con la cabe-

cera de la cama levantada, padecer alteraciones del sueño y otros factores relacionados son frecuentes.

Para evaluar la calidad de vida se recomienda utilizar cuestionarios validados y estandarizados desarrollados a tal efecto. Estos cuestionarios especialmente diseñados comenzaron a utilizarse a partir de la década del 90 e incluyen distintos aspectos relacionados con la calidad de vida del paciente y su percepción. Contienen distintos ítems que consideran no solo los síntomas, sino también aspectos funcionales, psicológicos, laborales y sociales de la enfermedad y su tratamiento.⁷⁶

Con ellos se asigna un puntaje pretratamiento y postratamiento preferentemente comparado con un grupo control sano. No hay uniformidad de criterio sobre cuál de los múltiples cuestionarios disponibles deben ser utilizados en la evaluación de la calidad de vida. En la ERGE los más empleados son los siguientes:

- *Visick grading system*: fue originalmente utilizado para evaluar pacientes después de cirugía gástrica por úlcera péptica. El *Visick* modificado es usado por algunos autores para evaluar la apreciación de los pacientes de la cirugía antirreflujo.⁷⁷

The visual analogue scale (VAS): es una técnica simple para medir una experiencia subjetiva. Ha sido probada como una técnica válida y fiable para la práctica clínica y aplicable a investigaciones. Se utiliza junto al *Visick grading system*.⁷⁸

GSRS-Gastrointestinal Symptoms Rating Scale. Se concentra en síntomas gastrointestinales. No es específico para ERGE pero incluye pirosis y regurgitaciones. Tiene 15 ítems valorizados en una escala tipo Likert de 0 a 7 de acuerdo con la severidad de los síntomas. Los agrupa en cinco síndromes: dolor abdominal, reflujo, diarrea, indigestión y constipación.⁷⁹

GERD-Health Related Quality of Life (GERD-HRQL): este cuestionario GERD-HRQL desarrollado por Velanovich es específico para ERGE. Útil como instrumento para proveer un método cuantitativo que mida la severidad de los síntomas en la ERGE, fue introducido hace aproximadamente 16 años y es muy utilizado por numerosos autores.⁸⁰ Fue pensado inicialmente para medir los síntomas típicos, posteriormente sufrió adaptaciones y modificaciones; si bien es un instrumento práctico, resulta un poco extenso.

Gastrointestinal Quality of Life Index (GIQLI): fue desarrollado por Eypasch para medir calidad de vida, especialmente en pacientes con enfermedades gastrointestinales. Es un cuestionario bien establecido y validado. Comprende 36 ítems y una escala de 0-144 puntos; el promedio de un *score* normal medido en los grupos control sanos es de $122,6 \pm 8,5$. El GIQLI mide 5 aspectos principales: los síntomas gastrointestinales, el estatus emocional, el funcionamiento psicológico, el funcionamiento social y el estrés producido por el tratamiento médico. A mayor puntaje, mayor calidad de vida.

Puede ser utilizado en investigaciones y en la práctica clínica. No es específico para ERGE. Este cuestionario es recomendado por la *European Association for Endoscopic Surgery* y por el *European Study Group for Antireflux Surgery* para evaluar la calidad de vida poscirugía laparoscópica. El GIQLI asociado al SF-36 también es empleado por algunos autores para evaluar resultados de la cirugía antirreflujo. Resulta un poco extenso y tedioso.^{81,82}

GERD-Short-Form 36 (SF-36): este es un cuestionario genérico de calidad de vida más simple que el GERD-HRQL. Mide 7 factores relacionados con la calidad de vida: la función física, emocional, el nivel de percepción de dolor, la vitalidad, la salud mental, el funcionamiento social y la salud general. Este cuestionario ha sido validado y es considerado apropiado para pacientes con ERGE. Además se trata de una de las herramientas más utilizadas.⁸³

Muchos de estos cuestionarios han sido cuestionados como método para evaluar los resultados del tratamiento de la ERGE. En una revisión sistemática de los distintos cuestionarios utilizados para medir calidad de vida en pacientes con ERGE, Stanghellini observó carencias y una gran variación en la definición de respuesta al tratamiento usada como objetivo final así como limitaciones concernientes a más de un aspecto.⁸⁴

Cuestionarios híbridos o hechos a medida. Las carencias específicas observadas en algunos de los cuestionarios mencionados, como por ejemplo sobre las regurgitaciones o sobre el registro de síntomas atípicos relacionados con el reflujo sumado a lo engorroso y hasta tedioso de otros, lo cual los hace difíciles de utilizar sistemáticamente, ha llevado a muchos grupos quirúrgicos a realizar cuestionarios a medida para evaluar los resultados de la cirugía antirreflujo con respecto al control de los síntomas y al índice de satisfacción de los pacientes. Estos cuestionarios, denominados "híbridos", generalmente miden determinados y específicos síntomas puntuales en severidad y frecuencia con escalas tipo Likert. Son muy utilizados en la práctica clínica diaria pero carecen de especificidad y sensibilidad suficiente.

Las críticas a todos estos cuestionarios, en general, se centran en los profusos objetivos finales, en su baja calidad psicométrica, en lo extenso del procedimiento, lo cual para algunos hace impracticable su uso sistematizado, en la falta de validación y en su falta de especificidad y sensibilidad, esto último especialmente en los cuestionarios híbridos.⁸⁵

De todos modos, es interesante señalar que, si bien no hay un *gold standard* para medir calidad de vida en ERGE, los índices obtenidos con este tipo de formularios pretratamiento y postratamiento muestran que los *scores* de calidad de vida obtenidos en el posoperatorio inmediato y alejado de la cirugía antirreflujo son superiores a los obtenidos en el preoperatorio y por el tratamiento médico, aunque

inferiores a los del grupo control sano. Hay evidencia de que la mejoría y el control de los síntomas, la pirosis y regurgitaciones es superior con la cirugía antirreflujo que con el tratamiento médico, aunque algunos pacientes padecen de disfagia posoperatoria persistente.

Precisamente, Kellokompu utilizando el GSRS y el SF-36 observó que los índices de calidad de vida de los pacientes con cirugía antirreflujo exitosa son similares a los observados en la población general. Por el contrario, la recurrencia de los síntomas y/o los síntomas por secuelas descienden los índices de la calidad de vida.⁸⁶

Dallemagne utilizando el GIQLI demostró a largo plazo que el control de los síntomas y la no dependencia a la ingesta de IBP mejoran la calidad de vida de los pacientes después de la funduplicatura. Los índices de calidad de vida obtenidos posfunduplicatura son superiores a los índices preoperatorios bajo IBP.⁸⁷

Tal vez la mayor justificación acerca de la utilización de la medición de la calidad de vida para evaluar los resultados terapéuticos en pacientes con ERGE haya que buscarla en el trabajo de Gillies quien demostró que la cirugía antirreflujo también mejora la calidad de vida aun en los pacientes que tenían controlados sus síntomas mediante tratamiento médico permanente con IBP.⁸⁸

Conclusión: los resultados alejados de la cirugía antirreflujo muestran un efectivo y perdurable control de los síntomas, un alto índice de satisfacción y un aumento significativo en los índices de calidad de vida de los pacientes.

Fallas, recidivas y recurrencias poscirugía antirreflujo

Como fallas, recidivas o recurrencias posquirúrgicas se consideran las siguientes situaciones:

- Persistencia o recurrencia moderada o severa de pirosis y/o regurgitaciones
- Uso diario de IBP
- Esofagitis endoscópica
- PHmetría patológica
- Moderada o severa disfagia persistente
- Necesidad de reoperación.

Si bien no hay unanimidad de criterios para definir fallas de la cirugía antirreflujo o recurrencias, es claro que la reaparición o persistencia de los síntomas o la persistencia o recurrencia de la esofagitis son claras pruebas del fracaso del tratamiento instituido. Otros síntomas relacionados con las secuelas del procedimiento, especialmente la disfagia persistente, son también considerados como una

falla de la cirugía aunque el paciente no tenga reflujo. La reoperación es la prueba más elocuente del fracaso del tratamiento quirúrgico. Otros criterios, en cambio, como la ingesta de IBP o los valores alcanzados con la pHmetría son más controvertidos. Distintas series de funduplicatura laparoscópica con seguimiento entre 5 y 12 años informan persistencia, recurrencia o nuevos síntomas de reflujo entre el 3 y el 30% de los pacientes.^{22,32,40}

Recidivas. ¿Por qué? En la mayoría de los casos las causas de falla o recurrencia son evidentes. Una prolija técnica quirúrgica y la importancia de su estandarización han sido señaladas como factores pronóstico.⁴¹ La influencia de la curva de aprendizaje, así como la experiencia del equipo quirúrgico en los resultados, han quedado demostradas.⁴²

De todos modos, las recidivas inesperadas suelen observarse aun en grupos entrenados. ¿Por qué se producen recidivas en pacientes en los cuales técnicamente un cirujano con experiencia quedó satisfecho con la técnica? Este es tal vez el punto más misterioso del procedimiento Nissen. Es probable que algún factor intrínseco inadvertido se escape del análisis preoperatorio y posoperatorio en estos pacientes. Por ello se ha tratado de determinar cuáles pueden ser los factores pronóstico de una cirugía antirreflujo.^{40,65,89-91}

En la tabla 3 se sintetizan los factores influyentes señalados en la literatura.

Es necesario insistir y remarcar la importancia de una correcta selección de los pacientes. Se recomienda tomar especiales precauciones en pacientes con problemas de ansiedad, de conducta o antecedentes psiquiátricos. Estos pacientes, generalmente disconformes, son derivados por los médicos de cabecera porque no logran resolver sus síntomas y no logran contenerlos, por lo cual deciden derivarlos a cirugía. Ante este tipo de pacientes es fundamental un minucioso interrogatorio de síntomas para discriminar las

expectativas con respecto a cuáles síntomas pueden ser resueltos con la cirugía. Del mismo modo, en el caso de los pacientes con síntomas extraesofágicos y su relación con el reflujo.

Se recomiendan medidas de precaución en el posoperatorio inmediato, como medicación antiemética con ondansetrón y evitar arcadas y/o esfuerzos.

No obstante, las recidivas son más frecuentes que las reoperaciones. De las series de cirugía antirreflujo publicadas se desprende que entre el 3 y el 7% necesitarán una reoperación^{32,92} en los primeros 5 años, con un mayor índice de reoperaciones en las series con cirugía laparoscópica sobre la cirugía antirreflujo convencional.⁴⁴ **Nivel I de evidencia.**

Esta observación, sospechada en distintas publicaciones, podría deberse a que la cirugía laparoscópica produce menos adherencias, o a la mayor y más completa disección del fundus con sección de todos los vasos cortos o a la curva de aprendizaje. O desde otro punto de vista, este aumento del número de reoperaciones tal vez podría explicarse en la mayor tolerabilidad de la cirugía laparoscópica y, en consecuencia, mayor aceptación e indicación de reoperaciones por esta vía.

Nuevos estudios son necesarios aún para identificar las causas de las recidivas posfunduplicatura laparoscópica y disminuir, en consecuencia, el índice de reoperaciones, las cuales son más numerosas que las observadas con cirugía abierta.

De todos modos, es importante señalar que hay suficiente evidencia que muestra que los resultados del NL obtenidos en centros de referencia con cirujanos expertos son excelentes, pero diferentes de los obtenidos en centros de bajo volumen y menor experiencia.⁶⁵

Así como la curva de aprendizaje impacta en los resultados inmediatos, no hay ninguna duda de que la experiencia quirúrgica mejora los resultados a largo plazo del NL.

Tabla 3. Funduplicatura. Factores pronóstico

FAVORABLES	DESFAVORABLES
IBP respondedores	Trastorno motor asociado
pHmetría patológica	BMI:obesidad mórbida
BMI (IMC)	Sexo femenino
pHmetría patológica +. SI +	Síntomas atípicos
Síntomas típicos pirosis y regurgitaciones	Mala respuesta a los IBP
Estandarización de la técnica quirúrgica	Historia de enfermedad psiquiátrica
Selección de los pacientes	Hernia hiatal con componente paraesofágico.
Síntomas atípicos que responden a los PPI	pHmetría normal
Cirujano con experiencia	Problemas respiratorios crónicos
Centros quirúrgicos con experiencia	Tos crónica
EEl hipotensivo	Reflujo excesivo en decúbito supino
Sexo masculino	Disfagia preoperatoria

Efectos adversos y secuelas

En medicina se denomina efecto adverso al efecto no deseado provocado por un medicamento o por un tratamiento. Se entiende como secuela el trastorno o lesión que queda luego de la curación de una enfermedad.

Si bien la funduplicatura corrige las causas que facilitan el reflujo gastroesofágico con un alto índice de eficacia para el control de los síntomas y la esofagitis, algunos pacientes padecen efectos no buscados. Los efectos adversos principales de la cirugía antirreflujo se deben a la obstrucción que provoca la funduplicatura en el cardias para el vaciamiento esofágico, lo que se traduce en disfagia, y a la dificultad o imposibilidad que produce para eliminar el aire del estómago, lo que produce el síndrome de "gas bloat".

Disfagia. La disfagia posoperatoria es uno de los principales síntomas adversos observados a causa de la funduplicatura desde su descripción en 1956. Las modificaciones a la técnica han sido realizadas precisamente para disminuir este tipo de secuela. Si bien la longitud del Nissen no influencia el control del reflujo, una funduplicatura de 3 cm comparada con una de 1,5-2 cm (*floppy Nissen*) provoca una incidencia mayor de disfagia. **Nivel I de evidencia.**

Estas modificaciones técnicas realizadas hasta llegar al *floppy Nissen* actual permitieron que actualmente la disfagia posoperatoria no sea un problema que perjudique los buenos resultados obtenidos para contener el reflujo gastroesofágico. La gran mayoría de los pacientes, entre el 40 y el 70%, experimentan algún tipo de disfagia transitoria en el posoperatorio inmediato, secundaria a edema en el esófago inferior o a una dismotilidad transitoria.⁹³⁻⁹⁵ Por lo general se resuelve espontáneamente a las pocas semanas. Durante ese período se debe indicar una dieta líquida y blanda y progresarla lentamente y además reeducar al paciente en la forma de comer. Si la disfagia se prolonga más de tres meses se denomina disfagia posoperatoria persistente, la cual tiene aproximadamente una incidencia del 8-12%.⁹³⁻⁹⁵

Se han tratado de determinar en el preoperatorio los factores predictivos de disfagia posoperatoria. En un estudio de cohorte de pacientes con ERGE y funduplicatura laparoscópica se determinó que un alto *score* de disfagia preoperatoria (en frecuencia y severidad) y un retardo en el vaciamiento esofágico observado con radiología contrastada son factores predictivos de disfagia posoperatoria. La edad, el sexo, las variables manométricas, las variables registradas en estudios de pH y el tipo de funduplicatura no son variables de predicción de disfagia posoperatoria.⁹⁶

La disfagia pos-Nissen también ha sido asociada con los trastornos de la motilidad esofágica y con la presencia de HH en el preoperatorio, así como con una elevada presión residual del EEI y, espe-

cialmente, con una disminución de la relajación o distensibilidad de la UEG en el posoperatorio. Si esta no se resuelve espontáneamente será necesaria una dilatación endoscópica con balón neumático.⁹⁷ En un estudio prospectivo que incluyó a 233 pacientes, el 12,4% requirió una dilatación neumática por disfagia posfunduplicatura y el 65% de ellos la resolvió en la primera dilatación.⁹⁸

Si bien la disfagia es la segunda indicación más frecuente de reoperación alejada después de la recurrencia de reflujo, la reoperación solo es necesaria en unos pocos pacientes. Los que cursan disfagia persistente pueden ser divididos en 2 grupos: aquellos que tienen la funduplicatura muy ajustada o rotada y deslizada y aquellos con funduplicatura normal. El primer grupo sugiere una mala técnica en la confección de la funduplicatura. El segundo grupo incluye a los pacientes con un hiato cerrado o aproximado en exceso o a un error diagnóstico en el preoperatorio. La disfagia persistente es menor en las series que no cierran el hiato, pero la hernia paraesofágica posoperatoria es más frecuente en este grupo.⁹⁹

La frecuencia de disfagia persistente poscirugía antirreflujo por error diagnóstico va del 0 al 2%. La más común es la acalasia y luego los trastornos motores, el cáncer y la esofagitis eosinofílica. Aunque parezca un grosero error, la acalasia por sus síntomas, regurgitaciones, pirosis y dolor torácico suele confundirse con ERGE. En una revisión sistemática de la literatura se encontraron 37 reoperaciones por acalasia, 7 por espasmo difuso del esófago y 4 por esclerodermia.¹⁰⁰

Han sido descritas otras causas de disfagia posoperatoria menos frecuentes, como la hernia paraesofágica y la fístula esofagogástrica.

Síntomas gastrointestinales

Los más comunes son el síndrome del *gas bloat*, la gastroparesia y la diarrea.

Síndrome del gas bloat

Este síndrome se refiere a un conjunto de síntomas que están relacionados con la restricción que padecen los pacientes con funduplicatura para eliminar con eructos el aire deglutido. Se traduce en acumulación de gas y en síntomas secundarios como meteorismo, distensión y flatulencia. En el posoperatorio inmediato se observa en aproximadamente el 60-80% de los pacientes. Estos síntomas van disminuyendo progresivamente con el tiempo. La prevalencia de *gas bloat* posfunduplicatura a los 2 y 5 años es de 8,7% y 7,5%, respectivamente. La prevalencia de saciedad temprana en el posoperatorio inmediato es alta y se atribuye a la ausencia de fundus gástrico. En general, todos los pacientes pierden peso en el posoperatorio del Nissen.¹⁰¹

Gastroparesia

Se denomina gastroparesia la disminución de la motilidad y del vaciamiento gástrico en ausencia de una obstrucción mecánica. Está frecuentemente asociada con náuseas, vómitos y saciedad temprana. La funduplicatura que puede complicarse por lesión vagal o por vagotomía representa el 52% de las gastroparesias iatrogénicas. La prevalencia de la gastroparesia poscirugía antirreflujo ha sido estimada en el 0,9% a los tres meses. Solo el 2% de las reoperaciones se deben a gastroparesia.¹⁰² El estudio del vaciamiento gástrico con gammagrafía ha sido señalado como el *gold standard* para el diagnóstico de gastroparesia.¹⁰³

Diarrea posoperatoria

La diarrea puede observarse hasta en el 15% de los casos posfunduplicatura. Es una diarrea moderada, de bajo volumen y más frecuente después de las comidas. Se estima que las causas que pueden explicar su presentación en el posoperatorio son: 1) una aceleración del vaciamiento gástrico; 2) como consecuencia de una lesión vagal, 3) por sobrecrecimiento bacteriano intestinal; 4) por exacerbación de un síndrome de colon irritable presente previamente. En general, la diarrea posfunduplicatura resuelve espontáneamente con el uso de medicación (antiespasmódico y/o antibiótico) o eventualmente colestiramina.

No obstante, es pertinente señalar que estos efectos adversos o secuelas no parecen afectar los buenos resultados obtenidos con la funduplicatura.

Reoperaciones alejadas de revisión

El mayor criterio para definir como falla o fracaso de una cirugía antirreflujo es la reoperación. Se calcula que entre el 3 y el 7% de los pacientes con falla de la cirugía antirreflujo reciben una nueva cirugía por síntomas de reflujo recurrentes o para aliviar una disfagia persistente.^{32,92,100}

La evaluación de un paciente por recurrencia de síntomas de reflujo posfunduplicatura debe ser exhaustiva y completa y esperar su respuesta al TM antes de indicar una reoperación. La recurrencia sintomática puede obedecer a recidivas anatómicas o a alteraciones funcionales o ambas. La indicación de reoperación se genera principalmente por recurrencia de síntomas moderados o severos que no responden al tratamiento médico y afectan la calidad de vida. Si se comprueba la relación de los síntomas con reflujo gastroesofágico y estos no responden al tratamiento médico, la cirugía de revisión se impone.

Evaluación objetiva de las recidivas

La causa más frecuente de recidivas de los síntomas es la migración hacia el tórax o el desarme,

mala posición y/o mal funcionamiento de la funduplicatura. Esto se puede diagnosticar con radiología contrastada por ingesta y con endoscopia.

Radiología

La radiología es un estudio de valor para evaluar recidivas. Es muy útil para ver las anomalías anatómicas y comprender el mecanismo de la recidiva. Permite visualizar una funduplicatura desarmada o intacta migrada hacia el tórax (Figs. 10 y 11), la funduplicatura retorcida o rotada (*twisted*) o la mal posicionada (*slipped*), o una hernia paraesofágica.^{104,105}

Endoscopia

La endoscopia es un estudio de mucha utilidad para evaluar recidivas y frecuentemente utilizado para el seguimiento de los pacientes. No solo permite evaluar el estado de la mucosa esofágica y la existencia de esofagitis sino que, además, actualmente los endoscopistas han aprendido a reconocer una funduplicatura correcta y/o funduplicaturas desarmadas o incompletas.¹⁰⁶

En términos de hallazgos endoscópicos que acompañan a las recidivas, recurrencias o secuelas como la disfagia figuran: la presencia de esofagitis, estenosis, dificultad o resistencia en el pasaje del endoscopio por la UEG, la localización anormal de la funduplicatura o un aspecto deficiente de la funduplicatura (Figs.12-14). Pero, sobre todo, puede demostrar una funduplicatura intacta que abraza bien el endosco-

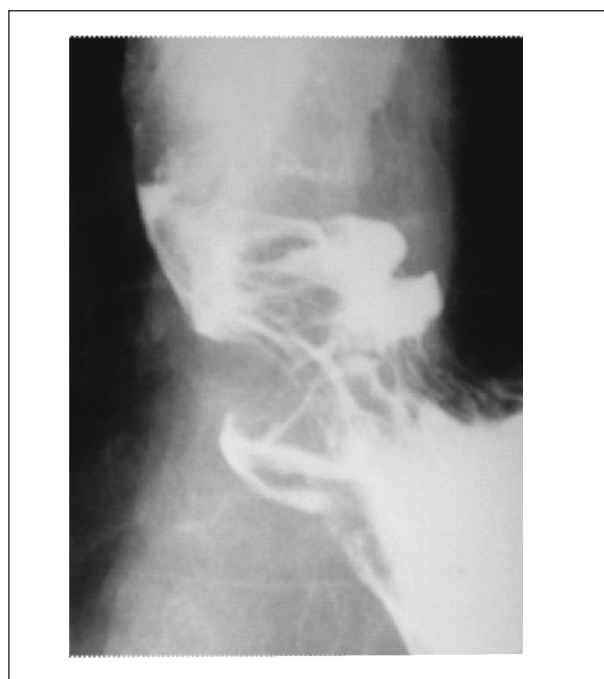


Figura 10. Funduplicatura rotada y deslizada



Figura 11. Migración hacia el tórax de la funduplicatura

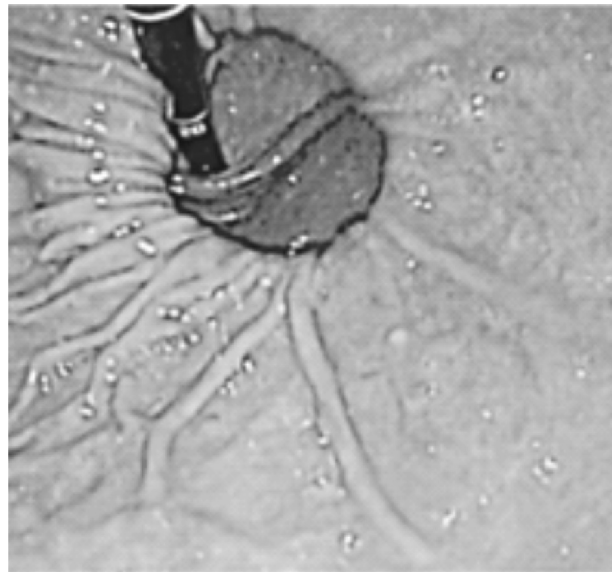


Figura 13. Funduplicatura deslizada hacia el tórax



Figura 12. Funduplicatura correcta



Figura 14. Funduplicatura incontinente

pio vista por retroflexión, que sugiere una elongada porción del esfínter intraabdominal.

Estudios funcionales

No siempre se puede determinar por radiología o endoscopia el origen de los síntomas del paciente. Por ello es recomendable realizar estudios de pH (pH alámbrico, pH con cápsula o pH-IM) considerados como el *gold standard* para la evaluación de la competencia de la funduplicatura. Además, estos pacientes, antes de ser sometidos a una reoperación de revisión de su cirugía antirreflujo, deben ser estudiados con manometría para investigar y diagnosticar alteraciones de la motilidad esofágica subyacentes o peristalsis ineficaz.¹⁰⁷

Tratamiento: como ya fue señalado, las recidivas son significativamente más frecuentes que las reoperaciones. El tratamiento médico de los síntomas de reflujo posfunduplicatura suele ser eficaz en la mayoría de los pacientes y evita la necesidad de una reintervención.

Reoperación de revisión de la cirugía antirreflujo

Se debe ser prudente para indicar una reoperación. Esta debe estar basada en la repercusión de los síntomas en la calidad de vida del paciente y en estudios objetivos que relacionen dichos síntomas con eventos de reflujo.

Las reoperaciones por recidivas son operaciones complejas, demandantes de tiempo, con mayor morbilidad y con resultados inferiores a los obtenidos en los pacientes sin cirugía antirreflujo previa.¹⁰⁰ Por lo tanto, antes de reoperar un paciente por síntomas de reflujo, deben evaluarse muy bien la causa y la respuesta al tratamiento médico y hacer un balance entre los riesgos y los potenciales beneficios de la cirugía. ¿Responde a los PPI?, ¿tiene un control aceptable de los síntomas?, ¿se justifica un procedimiento con mayor morbilidad y riesgo de secuelas?

La causa más frecuente de reoperación es la recidiva del reflujo, seguida de disfagia. Ambas indicaciones comprenden más del 80% de los casos.^{108,109}

Vía de abordaje

En una revisión sistemática que se extendió hasta noviembre del año 2008, fueron analizadas 4584 reoperaciones. La vía utilizada en el 36,3% fue la laparoscopia; en el 34,7%, una laparotomía, mientras que el 22,7% fue abordado por toracotomía. Esta revisión incluyó 16 años de la era laparoscópica pero está sesgada por la era prelaparoscópica.¹⁰⁰

Actualmente, con mayor experiencia, se prefiere en equipos entrenados, la reoperación por vía laparoscópica.¹⁰⁸

Reoperación alejada. Hallazgos intraoperatorios

En una reciente revisión sistemática que incluyó 1167 reoperaciones de revisión de cirugía antirreflujo por laparoscopia, la prevalencia de las siguientes anomalías anatómicas halladas en las reoperaciones fue informada así: HH en el 44,1%, funduplicatura desarmada en el 15,8%, migración de la funduplicatura hacia el tórax 11,7% y funduplicatura mal confeccionada y posicionada debajo de la UEG en el 3,9% de los casos.¹⁰⁸ Otros estudios han hallado que, en el 65% de los casos, la funduplicatura está migrada o desarmada o mal posicionada.¹⁰⁰ Dallemagne halló, en el 35% de los casos, que la funduplicatura estaba deslizada hacia abajo (*slipped*) o mal confeccionada en el estómago proximal.¹⁰⁹

Esos estudios han demostrado que más del 50% de las reoperaciones obedecieron a problemas relacionados con el hiato esofágico con recurrencia de la hernia hiatal o migración de la válvula intacta o desarmada.^{100,107-109}

Esto puede deberse a un hiato incorrectamente aproximado durante la operación primaria o a una insuficiente longitud de esófago abdominal. Tal prevalencia en todas las series de migración de la funduplicatura planteó la necesidad de reforzar el hiato con mallas. Con ellas se observó una significativa reducción de las recidivas, especialmente en las hernias paraesofágicas. La colocación de mallas en las reoperaciones ha sido aconsejada por algu-

nos autores.¹¹⁰ Estas se utilizan habitualmente en las reoperaciones pero no en todos los casos.¹⁰⁹ Las complicaciones observadas desaconsejan su uso sistemático y actualmente quedaron limitadas al hallazgo intraoperatorio de un hiato grande y/o a pilares diafragmáticos poco fiables para un cierre seguro. Se prefieren actualmente las mallas denominadas biológicas (Gore Bio A-GORE, Permacol-COVIDIEN®) para evitar graves secuelas en el esófago o en el estómago por su inclusión, pero aún no hay suficientes resultados alejados después de haber sido usadas.

La insuficiente longitud del esófago abdominal puede deberse a una incompleta disección del esófago o a un esófago acortado. En una reciente comunicación de la Universidad de Pittsburg, sobre 275 reoperaciones, el 64,4% tenía migración de la funduplicatura hacia el mediastino y el 43,3% un esófago acortado.¹¹¹

Es interesante señalar que en la mayor revisión bibliográfica realizada hasta ahora, el intervalo de tiempo promedio entre la CAR primaria y la reoperación fue de $38,3 \pm 4,1$ meses, es decir que la mayoría de las reoperaciones se realizaron en los tres primeros años.¹⁰⁰

El principal objetivo de la cirugía de revisión es restaurar la anatomía y confeccionar nuevamente una funduplicatura considerando las causas que provocaron la falla. La mayoría de las series de reoperaciones muestran que la técnica más utilizada fue desarmar completamente la funduplicatura previa y confeccionar una nueva (re-Nissen) o rearmarla con una funduplicatura parcial preferentemente un Toupet. Esto último es muchas veces aconsejable en pacientes con severo trastorno de la motilidad esofágica o con un fundus gástrico dañado por la cirugía previa o por varias cirugías previas. Se aconseja cerrar nuevamente el hiato y/o reforzarlo con una malla si hace falta. El abordaje del hiato comenzando desde la izquierda no ha parecido facilitador. Muy importante es encontrar el plano que permita separar el estómago y/o la funduplicatura del lóbulo izquierdo del hígado, que suelen estar firmemente adheridos, especialmente si durante la cirugía primaria sufrió algún tipo de traumatismo por separador o trocar. La presión del estómago con instrumentos debe ser cuidadosa por el mayor riesgo de perforación al buscar el plano adecuado. Si el hallazgo es la migración de la funduplicatura hacia el mediastino, es fundamental una amplia disección mediastinal del esófago para lograr un buen esófago abdominal de por lo menos 3 cm que permita reconfeccionar con seguridad y confianza una nueva funduplicatura o el reconocimiento de un esófago acortado para evitar nuevas recidivas. En caso de identificar un esófago acortado, las cirugías más utilizadas son el Collis-Nissen¹¹¹ y la gastrectomía subtotal con reconstrucción en Y de Roux.¹¹²

Independientemente de los hallazgos intraoperatorios, la experiencia publicada es coincidente en señalar que las reoperaciones por reflujo son cirugías difíciles y complejas, más demandantes que la cirugía primaria, presentan mayores dificultades técnicas, mayor incidencia de perforaciones esofágicas y/o gástricas con mayor morbilidad y mortalidad que la cirugía primaria y con resultados inferiores. La media de duración del tiempo quirúrgico supera las tres horas y la estadía es más prolongada. Si bien actualmente las reoperaciones se realizan mediante laparoscopia por cirujanos con experiencia, el índice de conversión es del 7,4%.¹⁰⁸

La esofagectomía rara vez es necesaria y debe realizarse solo si es inevitable. No hay mayor frustración para un cirujano que efectuar una esofagectomía por una recidiva o recurrencia o complicación de una cirugía antirreflujo. Generalmente, la esofagectomía se indica por grave disrupción intraoperatoria, por estenosis severas con acortamiento esofágico, por trastorno motor severo o por inclusión de mallas. Las resecciones gástricas y/o esofágicas en las reoperaciones se realizan en el orden del 7,1%.¹⁰⁰

Por lo ello se coincide en señalar la necesidad de evaluar y seleccionar muy bien a los pacientes antes de indicar una reoperación y es prudente aconsejar que esta cirugía de revisión se lleve a cabo en centros de referencia con cirujanos experimentados.

Aunque los resultados obtenidos reflejados en la literatura son buenos con respecto a los síntomas, el 78,3 al 81% de estos son inferiores a los logrados con la cirugía primaria.^{100, 108, 109} El índice de satisfacción de estos pacientes, entre el 70 y el 86,2%,¹⁰⁸ es meritorio en vista de las dificultades que presentan los casos y demuestra la severidad de los síntomas y padecimientos de estos pacientes que son sometidos a una cirugía de revisión.

Como deuda pendiente se señala que menos de un tercio de las publicaciones muestra estudios posoperatorios con determinaciones objetivas y todavía se carece de un número suficiente de estudios con seguimiento alejado en años. Consiguientemente, la durabilidad de la cirugía antirreflujo de revisión aún no está clara.

Funduplicatura total vs. funduplicatura parcial

Las funduplicaturas parciales

Las funduplicaturas parciales de 270° y 180° descriptas como alternativa a la técnica Nissen para evitar las secuelas, especialmente la disfagia y la imposibilidad de eructar, comenzaron en la década del 60. Proviene de la escuela francesa y en realidad fueron indicadas para asociar a la miotomía en la acalasia y prevenir el reflujo.

La hemifunduplicatura anterior de 180° fue descripta en 1962 en Marsella por Jacques Dor y la funduplicatura parcial posterior 270° fue descripta

por André Toupet en 1963, ambas propuestas como procedimientos antirreflujo asociados a la miotomía en acalasia.^{114, 115}

El Toupet especialmente ha sido propuesto más tarde para el tratamiento quirúrgico de la ERGE, en reemplazo del Nissen para prevenir las secuelas, especialmente en los casos con alteraciones de la motilidad esofágica. Sin embargo, Horvath en 1999 demostró reflujo en el 46% de los pacientes después de una funduplicatura parcial e instaló serias dudas sobre esta conducta.¹¹⁶

Posteriormente, los estudios de Fibbe en el año 2001 demostraron que con el Nissen en los pacientes con trastornos motores asociados a la ERGE no hay más disfagia que con una funduplicatura parcial. Actualmente, el "floppy Nissen" laparoscópico es la cirugía más utilizada y se considera el procedimiento quirúrgico estándar aun para pacientes con alteraciones de la motilidad esofágica.¹³

Funduplicatura total vs. parcial

En un metanálisis basado en las investigaciones publicadas sobre las diferencias entre la funduplicatura total y la funduplicatura parcial se concluyó que la incidencia de disfagia posoperatoria, del síndrome de *gas bloat* y de reoperaciones es significativamente mayor con la funduplicatura total en comparación con la funduplicatura parcial.¹¹⁷ **Nivel de Evidencia I.**

Aunque con el tiempo se van equiparando y el control del reflujo con el Nissen es superior.

En cambio en pacientes con ERGE y dismotilidad esofágica los resultados y efectos adversos no están afectados por el tipo de funduplicatura.^{118, 119} **Nivel I de evidencia.**

Distintas comunicaciones han demostrado que el control del reflujo es similar en el Nissen y el Toupet, y superiores a lo logrado con la funduplicatura parcial anterior.

Hemifunduplicatura anterior versus Nissen

Se han informado en 4 RCT 457 pacientes con seguimiento de 6 meses a 10 años comparando Nissen vs. Dor por laparoscopia. La funduplicatura anterior fue asociada a menor índice de disfagia en el posoperatorio inmediato. En cambio con la funduplicatura anterior el control del reflujo es inferior, comprobado por el control de los síntomas y por monitorización de pH, mientras que el requerimiento de reoperaciones para controlar el reflujo es mayor.¹ **Nivel I de evidencia.**

Toupet versus Nissen

La funduplicatura parcial posterior vs. Nissen fue estudiada en 9 RCT incluyendo cirugía laparoscópica y cirugía abierta con un seguimiento de 1 a 5 años.

La mayoría de las publicaciones muestran un menor índice de disfgia con el Toupet con similar control de la pirosis aun a 5 años.¹ **Nivel I de evidencia.**

Tratamiento médico vs. tratamiento quirúrgico

Si bien en la ERGE el planteo TM vs. TQ no sería correcto desde distintos puntos de vista, hay evidencia de que el TQ es más eficaz que el TM para controlar el RGE.⁶⁷ Tal vez la primera observación que pueda hacerse a esta comparación esté referida a los episodios de reflujo detectados por pH-IM que demuestran que el número de episodios de reflujo en pacientes bajo TM no disminuye. Sí disminuye el pH de los episodios de reflujo mientras aumenta el número de episodios débilmente ácidos.

El otro aspecto cuestionable es que, lógicamente, los pacientes que reciben una funduplicatura tienen reflujo más severo que el grueso de la población bajo tratamiento médico, con lo cual las poblaciones comparadas son bastante disímiles.

Existen en la actualidad siete estudios aleatorizados con seguimiento de 1 a 10,6 años comparando TM vs. TQ en pacientes con ERGE. Estos estudios sostienen, basándose en los datos obtenidos con estudios de pH y manometrías, que en pacientes bajo tratamiento con IBP con buen control de sus síntomas y en pacientes con IBP pero con alivio insuficiente de sus síntomas, los resultados obtenidos con la funduplicatura son superiores a los del TM en lo que respecta al control de la exposición del esófago al ácido y a lograr un significativo aumento de la presión del EEI.¹

La funduplicatura ha demostrado también mejorar la calidad de vida que tenían los pacientes con tratamiento médico y está asociada con un alto nivel de satisfacción de los pacientes.¹²⁰

En un trabajo prospectivo aleatorizado multicéntrico con 5 años de seguimiento que involucró a 21 hospitales del Reino Unido y cuyo objetivo fue determinar la eficacia clínica a largo plazo de la funduplicatura laparoscópica como alternativa al tratamiento médico, las conclusiones fueron que, a pesar de que antes del tratamiento el score de síntomas era mayor

en el grupo quirúrgico, el control de los síntomas fue superior en el grupo quirúrgico respecto del grupo con IBP. Igualmente, los índices de calidad de vida obtenidos son superiores con el tratamiento quirúrgico.¹²¹

Se ha demostrado que existe evidencia de que la funduplicatura laparoscópica es más eficaz que el tratamiento médico para el tratamiento de la ERGE a corto y mediano plazo. Falta aún mayor evidencia para los resultados a largo plazo.

Recomendaciones de la Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons

Sobre la base de las evidencias existentes en la literatura, la SAGES realiza las siguientes recomendaciones:

- La cirugía antirreflujo para la ERGE es una alternativa eficaz para los pacientes con ERGE bajo tratamiento médico y debería ser ofrecida apropiadamente a un grupo selecto de pacientes y realizada por cirujanos experimentados. **Recomendación A.**
- La cirugía antirreflujo corrige los mecanismos y defectos que están asociados a la ERGE y logra índices de satisfacción de los pacientes a largo plazo. **Recomendación A.**

Conclusión: el control del reflujo es superior con la funduplicatura que con los IBP. Hay consenso en señalar que los resultados observados con la cirugía antirreflujo (funduplicatura por laparoscopia) son excelentes en centros de experiencia y/o con cirujanos experimentados.

Conclusión. La funduplicatura laparoscópica es muy eficaz para el control de los síntomas de la enfermedad por reflujo y provee un mayor y perdurable control de los síntomas de reflujo comparada con el tratamiento médico. Los efectos adversos de la funduplicatura son observados, por lo general, inmediatamente después de la cirugía y son mayormente transitorios. Estos no alteran los buenos resultados. Unos pocos pacientes requieren reoperaciones. No hay evidencia de efectos adversos de la cirugía a largo plazo.

REFERENCIAS

1. Stefanidis D, Hope WW, Kohn GP, Reardon PR, Richardson WS, Fanelli RD; SAGES Guidelines Committee. Guidelines for surgical treatment of gastroesophageal reflux disease. *Surg Endosc.* 2010;24(11):2647-69.
2. Yau P, Watson DI, Devitt PG, Game PA, Jamieson GG. Laparoscopic antireflux surgery in the treatment of gastroesophageal reflux in patients with Barrett esophagus. *Arch Surg.* 2000;135:801-5.
3. Jobe BA, Richter JE, Hoppo T, Peters JH, Bell R, Dengler WC, et al. Preoperative Diagnostic Workup before Antireflux Surgery: An Evidence and Experience-Based Consensus of the Esophageal Diagnostic Advisory Panel. *J Am Coll Surg.* 2013;217(4):586-97.
4. Velanovich V. The development of the GERD-HRQL symptom severity instrument. *Dis Esoph.* 2007;20(2):130-4.
5. Ott DJ. Gastroesophageal reflux: what is the role of barium studies?. *Am J Roentgenol.* 1994;162(3):627-9.
6. Frantzides CT, Carlson MA, Madan AK, Stewart ET, Smith C. Selective Use of Esophageal Manometry and 24-Hour pH Monitoring before Laparoscopic Fundoplication. *J Am Coll Surg.* 2003;197:358-64.
7. Ranson ME, Danielson A, Maxwell G, Harris JA. Prospective study of laparoscopic Nissen fundoplication in a community hospital and its effect on typical, atypical and nonspecific gastrointestinal symptoms. *JSL.* 2007;11:66-71.
8. Leite LP, Johnston BT, Barrett J, Castell JA, Castell DO. Ineffective esophageal motility (IEM): the primary finding in patients with non-specific esophageal motility disorder. *Dig Dis Sci.* 1997;42:1853-8.
9. Castell DO. Esophageal manometry prior to antireflux surgery: Required, preferred, or even needed?. *Gastroenterology.* 2001;121:214-20.

10. Kauer WKH, Peters JH, DeMeester TR, Heimbucher J, Ireland AP, Bremner CG. A tailored approach to antireflux surgery. *J Thoracic Cardiovasc Surg* 1995; 110:141-7
11. Rydberg L, Ruth M, Abrahamsson H, Lundell L. Tailoring antireflux surgery: A randomized clinical trial. *World J Surg* 1999;23(6):612-8.
12. Fibbe C, Layer P, Keller J, Strate U, Emmermann A, Zornig C. Esophageal motility in reflux disease before and after fundoplication: a prospective randomized clinical and manometric study. *Gastroenterology*. 2001;121:5-14.
13. Loviscek LF, Lepoivre SI, Yun JH, Grillo CD. Acalasia asociada a hernia hiatal como causa de error diagnóstico y terapéutico. *Asociación Argentina de Cirugía. Libro resúmenes del 77° Congreso Argentino de Cirugía*. 2006. 9.
14. Gee DW, Andreoli MT, Rattner DW. Measuring the Effectiveness of Laparoscopic Antireflux Surgery. Long-term Results. *Arch Surg* 2008;143 (5);482-7.
15. Nissen R (1931) Extirpation eines ganzen Lungenflügels [Total pneumonectomy]. *Zentralbl Chir*. 58:3003-6
16. Fufts DW, Taussky P. The Life of Rudolf Nissen: Advancing Surgery Through Science and Principle. *World J Surg*. 2011;35:1402-8.
17. Nissen R. Die transpleurale resektion der kardia. *Deutsche Ztschr Chir*. 1937;249:311.
18. Nissen R (1956) Eine einfache Operation zur Beeinflussung der Reflux esophagitis [A simple operation for control of reflux esophagitis]. *Schweiz Med Wochenschr*. 86:590-2
19. Nissen R, Rossetti M, Siewert R. 20 years in the management of reflux disease using fundoplication. *Chirurg*. 1977;48 (10):634-9
20. Donahue PE, Larson GM, Stewardson RH, Bombeck CT. Floppy Nissen Fundoplication. *Rev Surg*. 1977;34(4):223-4.
21. Donahue PE, Samelson S, Nyhus LM, Bombeck CT. The floppy Nissen fundoplication: effective long-term control of pathologic reflux. *Arch Surg*. 1985; 120:663-8.
22. DeMeester TR, Bonavina L, Albertucci M. Nissen fundoplication for gastroesophageal reflux disease. Evaluation of primary repair in 100 consecutive patients. *Ann Surg*. 1986; 204:9-20.
23. Little A.G., Mechanisms of action of antireflux surgery: theory and fact. *World J Surg*. 1992;16:320-5.
24. Ireland AC, Holloway RH, Toouli J, Dent J. Mechanisms underlying the antireflux action of fundoplication. *Gut*. 1993;34:303-8.
25. Maddern GJ, Jamieson GG. Fundoplication enhances gastric emptying. *Ann Surg*. 1985;201:296-9.
26. Meneghetti AT, Tedesco P, Galvani C, Gorodner MV, Patti MG. Outcomes after laparoscopic Nissen fundoplication are not influenced by the pattern of reflux. *Dis Esophagus*. 2008;21:165-9.
27. Tedesco P, Lobo E, Fisichella PM, Way LW, Patti MG. Laparoscopic fundoplication in elderly patients with gastroesophageal reflux disease. *Arch Surg*. 2006;141:289-92.
28. Dallemagne B, Weerts JM, Jehaes C, Markiewicz S, Lombard R. Laparoscopic Nissen fundoplication: preliminary report. *Surg Endosc*. 1991;3:138-43.
29. Funk LM, Kanji AW, Melvin S, Perry KA. Elective antireflux surgery in the US: an analysis of national trends in utilization and inpatient outcomes from 2005 to 2010. *Surg Endosc*. 2014;28:1712-9.
30. Finlayson SR, Laycock WS, Birkmeyer JD. National trends in utilization and outcomes of antireflux surgery. *Surg Endosc*. 2003;17(6):864-7.
31. Finks JF, Yongliang W, Birkmeyer JD. The rise and fall of antireflux surgery in the United States. *Surg Endosc*. 2006;20:1698-701.
32. Sandbu R, Sundbom M. Nationwide survey of long-term results of laparoscopic antireflux surgery in Sweden. *Scan J Gastroenterol*. 2010;45:15-20.
33. Spechler SJ, Lee E, Ahnen D, Goyal RK, Hirano I, Ramirez F, Raufman JP, Sampliner R, Schnell T, Sontag S, Vlahcevic ZR, Young R, Williford W. Long-term outcome of medical and surgical therapies for gastroesophageal reflux disease: follow-up of a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001;285:2331-8.
34. Ozdogan M, Kuvvetli A, Das K, Oruc C, Karateke F, Aydin M, et al. Effect of preserving the hepatic vagal nerve during laparoscopic Nissen fundoplication on postoperative biliary functions. *World J Surg*. 2013;37(5):1060-4.
35. Hunter JG, Swanstrom L, Waring JP. Dysphagia after laparoscopic antireflux surgery. The impact of operative technique. *Ann Surg*. 1996;224(1):51-7.
36. Watson DI, Pike GK, Baigrie RJ, et al. Prospective double-blind randomized trial of laparoscopic Nissen fundoplication with division and without division of short gastric vessels. *Ann Surg*. 1997;226:642-52.
37. Chryso E, Tzortzinis A, Tsioussis J, et al. Prospective randomized trial comparing Nissen to Nissen-Rossetti technique for laparoscopic fundoplication. *Am J Surg*. 2001;182:215-21.
38. O'Boyle CJ, Watson DI, Jamieson GG, et al. Division of short gastric vessels at laparoscopic Nissen fundoplication: a prospective double-blind randomized trial with 5-year follow-up. *Ann Surg*. 2002;235:165-170.
39. Hunter JG, Trus TL, Branum GD, Waring JP, Wood WC. A physiologic approach to laparoscopic fundoplication for gastroesophageal reflux disease. *Ann Surg*. 1996;223(6):673-89.
40. Cavadas D, Sívori EA, Beskow A, Rossi G, Deluca D, Smith D, et al. Resultados de la cirugía antirreflujo laparoscópica: 10 años de experiencia. *Rev Argent Cirug*. 2007;93(3-4):101-16.
41. Attwood SE, Lundell L, Ell C, Galmiche JP, Hatlebakk J, Fiocca R, Lind T, Eklund S, Junghard O. Standardization of surgical technique in antireflux surgery: the LOTUS Trial experience. *World J Surg*. 2008;32:995-8.
42. Gill J, Booth MI, Stratford J, Dehn TC. The extended learning curve for laparoscopic fundoplication: a cohort analysis of 400 consecutive cases. *J Gastrointest Surg*. 2007;11: 487-92.
43. Peters MJ, Mukhtar A, Yunus RM, Khan S, Pappalardo J, Memon B, Memon MA. Meta-analysis of randomized clinical trials comparing open and laparoscopic anti-reflux surgery. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(6):1548-61.
44. Niebisch S, Fleming, FJ, Galey KM, Wilshire CL, Jones CE, Little VR, et al. Perioperative risk of laparoscopic fundoplication: safer than previously reported-analysis of the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program 2005 to 2009. *J Am Coll Surg*. 2012;215:61-9.
45. Hinder RA, Filippi CJ, Wetscher G, Neary P, DeMeester TR, Perdakis G. Laparoscopic Nissen fundoplication is an effective treatment for gastroesophageal reflux disease. *Ann Surg*. 1994; 220:472-83.
46. Peters JH, Heimbucher J, Kauer WK, Incarbone R, Bremner CG, DeMeester TR. Clinical and physiologic comparison of laparoscopic and open Nissen fundoplication. *J Am Coll Surg*. 1995;180:385-93.
47. Ferraina PA, Durand Figueroa LF, Merello Lardies J, Arozamena C, Telerman E, Covian E. Tratamiento laparoscópico de la enfermedad por reflujo gastroesofágico. *Rev Argent Cirug*. 1998;75:151-61.
48. Badaloni AE, Loviscek LF, Dimasi L, Giuseppucci P, Gianatiempo M, Agarinakazato O. Cirugía laparoscópica antirreflujo. Análisis comparativo de resultados. *Rev Argent Cirug*. 2000;78:53-60.
49. Minetti AM, Zannoli RC, Covaro JA, Repetto CO, Leiro FO, Riggio CE, et al. Tratamiento de la hernia hiatal y el reflujo gastroesofágico por vía laparoscópica. *Rev Argent Cirug*. 2000;78:180-8.
50. Hinder RA, Filippi CHJ. Laparoscopic Nissen Fundoplication. In: Peters JH, DeMeester TR (eds). *Minimally Invasive Surgery of the Foregut*. QMP. 1994; 144-58.
51. Ratnasingham D, Irvine T, Thompson S K, Watson D I. Laparoscopic antireflux surgery in patients with throat symptoms: a word of caution. *World J Surg*. 2011; 35: 342-8.
52. Brown S R, Gvawali C P, Melman L, et al. Clinical outcomes of atypical extra-esophageal reflux symptoms following laparoscopic antireflux surgery. *Surg Endosc*. 2011;25:3852-8.
53. Hamdy E, El-SHahawy M, Abd El-Shoubary M, et al. Response of atypical symptoms of GERD to antireflux surgery. *Hepatogastroenterology*. 2009;56:403-6.
54. Patti MG, Arcerito M, Tamburini A, Diener U, Feo CV, Safadi B, Fisichella P, Way LW. Effect of laparoscopic fundoplication on gastroesophageal reflux disease-induced respiratory symptoms. *J Gastrointest Surg*. 2000;4(2):143-9.
55. Wetscher G J, Glaser K, Gadenstataetter M, Hinder R A. The effect of medical therapy and antireflux surgery on dysphagia in patients with gastroesophageal reflux disease without esophageal stricture. *Am J Surg*. 1999;177:189-92.
56. Gotley DC, Smithers BM, Rhodes M, Menzies B, Branicki FJ, Nathanson L. Laparoscopic Nissen Fundoplication. 200 consecutive cases. *Gut*. 1996; 38:487-91.
57. Peters JH, DeMeester TR, Crookes P, Oberg S, de Vos Shoop M,

- Hagen JA, Bremner CG. The treatment of gastroesophageal reflux disease with laparoscopic Nissen fundoplication: prospective evaluation of 100 patients with "typical" symptoms. *Ann Surg.* 1998;228(1):40-50.
58. Rossetti M, Hell K. Fundoplication for the treatment of gastroesophageal reflux in hiatal hernia. *World J Surg.* 1977;1:439-43.
 59. Zaninotto G, Portale G, Costantini M, Rizzetto Ch, Guirrolli E, Ceolin M, et al. Long-Term Results (6–10 Years) of Laparoscopic Fundoplication. *J Gastrointest Surg.* 2007;11:1138-45.
 60. Booth MI, Jones L, Stratford J, et al. Results of laparoscopic Nissen fundoplication at 2–8 years after surgery. *Br J Surg.* 2002;89:476-81.
 61. Fein M, Bueter M, Thalheimer A, Pachmayr V, Heimbucher J, Freys SM, Fuchs KH. Ten-year Outcome of Laparoscopic Antireflux Surgery. *J Gastrointest Surg.* 2008;12:1893-9.
 62. Dent J, Kahrilas PJ, Vakili N, Van Zanten SV, Bytzer P, Delaney B, et al. Clinical trial design in adult reflux disease: a methodological workshop. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;28(1):107-26.
 63. Rosemurgy A, Paul H, Madison L, Luberic K, Donn N, Vice M, et al. A single institution's experience and journey with over 1000 laparoscopic fundoplications for gastroesophageal reflux disease. *Am Surg.* 2012;78(9):917-25.
 64. Anvari M, Allen C. Five-year comprehensive outcomes evaluation in 181 patients after laparoscopic Nissen fundoplication. *J Am Coll Surg.* 2003;196(1):51-7.
 65. Oelschlagel BK, Quiroga E, Parra JD, Cahill M, Polissar N, Pellegrini CA. Long-term outcomes after laparoscopic antireflux surgery. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(2):280-7.
 66. Eubanks TR, Omelanczuk P, Richards C, Pohl D, Pellegrini CA. Outcomes of laparoscopic antireflux procedures. *Am J Surg.* 2000;179(5):391-5.
 67. Jenkinson AD, Kadirkamanathan SS, Scott SM, Yazaki E, Evans DF. Relationship between symptom response and oesophageal acid exposure after medical and surgical treatment for gastroesophageal reflux disease. *Br J Surg.* 2004;91(11):1460-5.
 68. Baldi F, Ferrarini F, Longanesi A, Ragazzini M, Barbara L. Acid gastroesophageal reflux and symptom occurrence. Analysis of some factors influencing their association. *Dig Dis Sci.* 1989;34(12):1890-3.
 69. Muller-Lissner S. Valeur sémiologique des symptômes de reflux gastro-oesophagien. Conference de Consensus Franco-Belge. *Gastroenterol Clin Biol.* 1999;23:S13-S16.
 70. Klauser AG, Schindlbeck NE, Müller-Lissner SA. Symptoms in gastro-oesophageal reflux disease. *Lancet.* 1990;27;335(8683):205-8.
 71. Khajanchee YS, O'Rourke RW, Lockhart B, Patterson EJ, Hansen PD, Swanstrom LL. Postoperative symptoms and failure after antireflux surgery. *Arch Surg.* 2002;137(9):1008-14.
 72. Lord RV, Kaminski A, Oberg S, Bowrey DJ, Hagen JA, DeMeester SR, et al. Absence of gastroesophageal reflux disease in a majority of patients taking acid suppression medications after Nissen fundoplication. *J Gastrointest Surg.* 2002;6(1):3-10.
 73. Thompson SK, Jamieson GG, Myers JC, Chin KF, Watson DJ, Devitt PG. Recurrent heartburn after laparoscopic fundoplication is not always recurrent reflux. *J Gastrointest Surg.* 2007;11(5):642-7.
 74. Loviscek L. ¿Qué esperan los pacientes de la cirugía antirreflujo laparoscópica? Congreso Argentino de Gastroenterología y Endoscopia Digestiva 2006. *Rev Argent Gastro & Endosc Dig (Edición especial).* Trabajo N° 079.
 75. Roman S, Poncet G, Serraj I, Zerbib F, Boulez J, Mion F. Characterization of reflux events after fundoplication using combined impedance-pH recording. *Br J Surg.* 2007;94(1):48-52.
 76. Mehmet Fatih Can, Aytakin Unlu and Gokhan Yagci. Quality of Life After Anti-Reflux Surgery in Adults. In: Bortolotti M (ed). *Gastroesophageal Reflux Disease.* Chapter 9: 165-76. InTech; 2012. Available from: <http://www.intechopen.com/books/gastroesophageal-reflux-disease/quality-of-life-after-anti-reflux-surgery-in-adults>
 77. Rijnhart deJong HG, Draisma WA, Smout AJ, Broeders IA, Gooszen HG. The Visick Score: a good measure for the overall effect of antireflux surgery? *Scand J Gastroenterol* 2008; 43:787-93.
 78. Broeders JA, Draisma WA, Bredenoord AJ, Smour AJ. Impact of symptom-reflux association analysis on long term outcome after Nissen fundoplication. *Br J Surg.* 2011;98:247-54.
 79. Länroth H. Efficiency and quality of life after antireflux surgery. *Eur J Surg* 2000, 585(Suppl):34-6.
 80. Velanovich V, Karmy-Jones R. Measuring gastroesophageal reflux disease: relationships between the Health-Related Quality of Life Score and physiologic parameters. *Am Surg* 1998;64:649-53.
 81. Eypasch E, Williams JJ, Wood-Dauphinee S, et al. Gastrointestinal quality of life index: development, validation and application of a new instrument. *Br J Surg* 1995;82:216-22.
 82. Yano F, Sherif AE, Turaga K, Stadlhuber RJ, Tsuboi K, Ramaswamy S, Mittal SK. Gastrointestinal quality of life in patients after anti reflux surgery. *Dis Esophagus* 2009; 22(2):177-84.
 83. Velanovich V. Comparison of generic (SF-36) vs disease-specific (GERDHRQL) quality-of-life scales for gastroesophageal reflux disease. *J Gastrointest Surg.* 1998;2(2):141-5.
 84. Stanghellini V, Armstrong D, Mönnikes H, Bardh KD. Systematic review: do we need a new gastro-oesophageal reflux disease questionnaire?. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:463-79.
 85. Chassany O, Holtmann G, Malagelada J, Gebauer U, Doerfler H, Devault K. Systematic review: health-related quality of life (HRQL) questionnaires in gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008 Jun 1;27(11):1053-70.
 86. Kellokumpu I, Voutilainen M, Haglund C, Färkkilä M, Roberts PJ, Kautiainen H. Quality of life following laparoscopic Nissen fundoplication: assessing short-term and long-term outcomes. *World J Gastroenterol.* 2013;28;19(24):3810-8.
 87. Dallemagne B, Weerts J, Markiewicz S, Dewandre JM, Wahlen C, Monami B, Jehaes C. Clinical results of laparoscopic fundoplication at ten years after surgery. *Surg Endosc.* 2006; 20(1):159-65.
 88. Gillies RS, Stratford JM, Booth MI, Dehn TC. Does laparoscopic antireflux surgery improve quality of life in patients whose gastro-oesophageal reflux disease is well controlled with medical therapy?. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2008;20(5):430-5.
 89. Campos GM, Peters JH, DeMeester TR, Oberg S, Crookes PF, Tan S, DeMeester SR, Hagen JA, Bremner CG. Multivariate analysis of factors predicting outcome after laparoscopic Nissen fundoplication. *J Gastrointest Surg.* 1999;3(3):292-300.
 90. O'Boyle CJ, Watson DJ, DeBeaux AC, Jamieson GG. Preoperative prediction of long-term outcome following laparoscopic fundoplication. *ANZ J Surg.* 2002;72(7):471-5.
 91. Ip S, Tatsioni A, Conant A, Karagozian R, Fu L, Chew P, Raman G, Lau J, Bonis P. Predictors of clinical outcomes following fundoplication for gastroesophageal reflux disease remain insufficiently defined: a systematic review. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(3):752-8.
 92. Symons NR, Purkayastha S, Dillemans B, Athanasiou T, Hanna GB, Darzi A, Zacharakis E. Laparoscopic revision of failed antireflux surgery: a systematic review. *Am J Surg.* 2011;202(3):336-43.
 93. Herron D M, Swanstrom L L, Ramzi N, Hansen P D. Factors predictive of dysphagia after laparoscopic Nissen fundoplication. *Surg Endosc.* 1999;13:1180-3.
 94. Pessaux P, Arnaud J P, Delattre J F, Meyer C, Baulieux J, Mosnier H. Laparoscopic antireflux surgery: five-year results and beyond in 1340 patients. *Arch Surg* 2005;140: 946-51.
 95. Kelly JJ, Watson DJ, Chin KF, Devitt PG, Game PA, Jamieson GG. Laparoscopic Nissen fundoplication: Clinical outcomes at 10 years. *J Am Coll Surg.* 2007;205(4):570-5.
 96. Légner A, Tsuboi K, Bathla L, Lee T, Morrow LE, Mittal SK. Reoperative antireflux surgery for dysphagia. *Surg Endosc.* 2011;25(4):1160-7.
 97. Fumagalli U, Bona S, Battafarano F, Zago M, Barbera R, Rosati R. Persistent dysphagia after laparoscopic fundoplication for gastroesophageal reflux disease. *Dis Esophagus* 2008;21:257-61.
 98. Malhi-Chowla N, Gorecki P, Bammer T, Achem S R, Hinder R A, Devault K R. Dilatation after fundoplication: timing, frequency, indications, and outcome. *Gastrointest Endosc.* 2002;55:219-23.
 99. Watson DJ, Jamieson GG, Devitt PG, et al. Paraesophageal hiatus hernia: an important complication of laparoscopic Nissen fundoplication. *Br J Surg.* 1995; 82:521-3.
 100. Furnée EJ, Draisma WA, Broeders IA, Gooszen HG. Surgical reintervention after failed antireflux surgery: a systematic review of the literature. *J Gastrointest Surg.* 2009;13(8):1539-49.
 101. Neumayer C, Ciovcica R, Gadenstätter M, Erd G, Leidl S, Lehr S, Schwab G. Significant weight loss after laparoscopic fundoplication. *Surg Endosc.* 2005;19(1):15-20.

102. Tang D M, Friedenberf F K. Gastroparesis: approach, diagnostic evaluation, and management. *Dis Mon* 2011;57:74-101.
103. Abell T L, Camilleri M, Donohoe K, et al. Consensus recommendations for gastric emptying scintigraphy. *J Nucl Med Technol*. 2008;36:44-54.
104. Hinder RA, Klingler PJ, Perdakis G, Smith SL. Management of the failed antireflux operation. *Surg Clin North Am*. 1997;77:1083-98.
105. Horgan S, Pohl D, Bogetti D, Eubanks T, Pellegrini C. Failed anti-reflux surgery: what have we learned from reoperations?. *Arch Surg*. 1999;134(8):809-15.
106. Jailwala J, Massey B, Staff D, Shaker R, Hogan W. Postfundoplication symptoms: the role for endoscopic assessment of fundoplication integrity. *Gastrointest Endosc*. 2001;54:351-6.
107. Soper NJ, Dunnegan D. Anatomic fundoplication failure after laparoscopic antireflux surgery. *Ann Surg*. 1999;229(5):669-76.
108. Van Beek DB, Auyang ED, Soper NJ. A comprehensive review of laparoscopic redo fundoplication. *Surg Endosc*. 2011;25(3):706-12.
109. Dallemagne B, Arenas Sánchez M, Francart D, Perretta S, Weerts J, Markiewicz S, Jehaes C. Long-term results after laparoscopic reoperation for failed antireflux procedures. *Br J Surg* 2011;98(11):1581-7.
110. Granderath FA, Kamolz T, Schweiger UM, Pointer R. Laparoscopic refundoplication with prosthetic hiatal closure for recurrent hiatal hernia after primary failed antireflux surgery. *Arch Surg*. 2003;138:902-7.
111. Awais O, Luketich JD, Schuchert MJ, Morse CR, Wilson J, Gooding WE, et al. Reoperative antireflux surgery for failed fundoplication: an analysis of outcomes in 275 patients. *Ann Thorac Surg*. 2011;92(3):1083-9.
112. Makris KI, Lee T, Mittal SK. Roux-en-Y reconstruction for failed fundoplication. *J Gastrointest Surg*. 2009;13(12):2226-32.
113. Lamb PJ, Myers JC, Jamieson GG, Thompson SK, Devitt PG, Watson DI. Long-term outcomes of revisional surgery following laparoscopic fundoplication. *Br J Surg*. 2009;96(4):391-7.
114. Dor J, Humbert P, Dor V, Figarella J. L'interet de la technique de Nissen modifiée dans la prevention du reflux après cardiomyotomie extramuqueuse de Heller. *Mem Acad Chir (Paris)*. 1962;3:877-83.
115. Toupet A. Technic of esophago-gastroplasty with phrenogastropepy used in radical treatment of hiatal hernias as a supplement to Heller's operation in cardiospasm. *Mem Acad Chir (Paris)*. 1963;89:384-9.
116. Horvath KD, Jobe BA, Herron DM, Swanstrom LL. Laparoscopic Toupet fundoplication is an inadequate procedure for patients with severe reflux disease. *J Gastrointest Surg*. 1999;3(6):583-91.
117. Varin O, Velstra B, De Sutter S, Ceelen W. Total vs partial fundoplication in the treatment of gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. *Arch Surg*. 2009; 144:273-8.
118. Strate U, Emmermann A, Fibbe C, Layer P, Zornig C. Laparoscopic fundoplication: Nissen versus Toupet two-year outcome of a prospective randomized study of 200 patients regarding preoperative esophageal motility. *Surg Endosc*. 2008;22:21-30.
119. Booth MI, Stratford J, Jones L, Dehn TC. Randomized clinical trial of laparoscopic total (Nissen) versus posterior partial (Toupet) fundoplication for gastro-oesophageal reflux disease based on preoperative oesophageal manometry. *Br J Surg*. 2008;95:57-63.
120. Wileman SM, McCann S, Grant AM, Krukowski ZH, Bruce J. Medical versus surgical management for gastro-oesophageal reflux disease (GORD) in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;17(3):CD003243. doi: 10.1002/14651858.CD003243.pub2. Review.
121. Grant AM, Cotton SC, Boachie C, Ramsay CR, Krukowski ZH, Heading RC, Campbell MK; REFLUX Trial Group. Minimal access surgery compared with medical management for gastro-oesophageal reflux disease: five year follow-up of a randomised controlled trial (REFLUX). *BMJ*. 2013;18;346-54.

TRATAMIENTO ENDOSCÓPICO

Las terapias endoscópicas o endoluminales desarrolladas para mejorar la competencia del EEI o del cardias pueden dividirse en tres grupos:

1. Aquellas que consisten en la creación de una funduplicatura o intentan cerrar el cardias mediante suturas endoluminales.
2. Las que intentan mejorar la continencia del cardias mediante inyecciones o implantación de sustancias intramurales.
3. La ablación con radiofrecuencia del EEI y del cardias.

Actualmente las más utilizadas son el EsophyX® y el Stretta System®.

1. Técnicas que implican suturas endoluminales y/o la confección de una funduplicatura *EndoCinch*

Este procedimiento fue descrito por primera vez en 1986 por Swain y Mills y en abril de 2000 fue aprobado por la FDA.¹ Consiste en la realización de plicaturas o pliegues de la pared gástrica por debajo del EEI y luego para mantener dicha plicatura se la atraviesa mediante una sutura endoscópica. En la mayoría de los casos se requieren entre 2 o 3 plicaturas para disminuir el diámetro del EEI. Es un procedimiento que ha sido altamente estudiado

en trabajos de investigación.¹ Ha mostrado muy buenos resultados a corto plazo en el alivio de los síntomas pero sus resultados a mediano y largo plazo se informaron como muy pobres debido a la falta de durabilidad de las plicaturas en la mayoría de los casos.^{2,3} Si bien se lo ha reconocido como un procedimiento seguro y miniinvasivo con un bajo número de complicaciones y buenos resultados con respecto al control de los síntomas y la calidad de vida, no ha podido lograr la resolución de las esofagitis y tampoco normalizar el pH del esófago distal.⁴ La eficacia del EndoCinch ha mostrado ser inferior a la de la funduplicatura.⁵

NDO Pliactor

Este procedimiento fue diseñado en el año 2003 con el objetivo de mejorar las debilidades del EndoCinch, especialmente respecto de los resultados observados en las pHmetrías durante el seguimiento. Consiste en crear, mediante suturas endoscópicas, afrontando los bordes del cardias, una funduplicatura parcial. Un estudio piloto realizado por la Universidad de Harvard junto a otras universidades norteamericanas y canadienses demostró que este procedimiento es seguro y aplicable en seres humanos.⁶ Rothstein y cols. informaron mejoría en

la calidad de vida y una disminución del consumo de IBP por parte de los pacientes con este procedimiento.⁷ Sin embargo, fue retirado del mercado en 2008 debido a los malos resultados financieros y a los mejores resultados obtenidos con el EsophyX.

EsophyX

En el año 2006 fue desarrollada la técnica endoscópica para la confección de una funduplicatura transoral endoscópica sin incisión (*Transoral Incisionless Fundoplication-TIF*). El objetivo de este procedimiento es confeccionar una funduplicatura lo más similar posible a la realizada en forma laparoscópica y respetando sus principios. La intención es lograr una funduplicatura con una longitud intraabdominal de entre 2 y 6 cm (promedio 4 cm) y una circunferencia cardial de entre 200 y 300° restaurando el ángulo de His.^{8,9} Se realiza con el dispositivo endoscópico EsophyX® transoral (EsophyX; EndoGastric Solution, Redwood City, WA) sin incisión alguna.

Es un procedimiento más completo que los anteriores. Con este se puede reducir una hernia hiatal de hasta 2 cm, lo cual es muy poco probable con los otros procedimientos endoscópicos.¹⁰ Son candidatos los pacientes con ERGE que sufren frecuentemente síntomas de regurgitación, responden al menos parcialmente al tratamiento con IBP, no responden satisfactoriamente a dosis crecientes de IBP y presentan ERGE confirmada con estudio de pH de 24 horas. No está indicada en pacientes menores de 18 años. Está contraindicada en pacientes con várices esofágicas, esófago de Barrett, esofagitis grave (grado C o superior), hernia hiatal > 2 cm, dismotilidad esofágica o disfagia.

Cadiere refirió una completa reducción de la hernia hiatal y un incremento de la longitud del esfínter esofágico inferior (EEI) luego de esta técnica.¹¹ Fueron descritas complicaciones serias con este procedimiento, como perforaciones esofágicas y sangrados posteriores.¹²

Los resultados publicados a corto plazo, 6 meses, y a 3 años, en 2 estudios multicéntricos y prospectivos, fueron muy satisfactorios. Estos informaron una franca mejoría en la calidad de vida y un alto índice de satisfacción de los pacientes posprocedimiento. El porcentaje de curación de la esofagitis a los 3 años fue del 62% y el porcentaje de pacientes que habían abandonado los inhibidores de la bomba de protones (IBP) al año y a los 3 años fue del 77% y 65%, respectivamente. Si bien, los resultados desde el punto de vista sintomático y de la mejoría de la calidad de vida fueron muy buenos, es interesante remarcar que el 80% de los pacientes no normalizaron su exposición ácida patológica en los estudios objetivos (pHmetría).^{8,13}

Este es actualmente el procedimiento endoscópico más aceptado y utilizado.

Se necesitan aún más estudios controlados para obtener más evidencia y definir mejor las indicacio-

nes, los criterios de selección de los pacientes, la técnica y la seguridad de este procedimiento (*SAGES Guidelines*²⁶).

2. Procedimientos endoscópicos que implican la inyección o implantación intramurales

El objetivo de estos procedimientos es crear una barrera antirreflujo mediante un engrosamiento de la zona del EEI a través de la inyección de diferentes sustancias, como colágeno bovino, teflón, microesferas de polimetilmetacrilato (Plexiglas®) y politetrafluoroetileno (Polytef). Sin embargo, estos dispositivos como el Gatekeeper Repair System® y el Enteryx® han sido retirados del mercado debido a la falta de resultados satisfactorios respecto del control de los síntomas, incapacidad de normalizar el pH ácido en el esófago y por diversos grados de complicaciones, desde síndrome de *gas bloat* hasta perforación faríngea con mediastinitis como consecuencia de un error en la técnica de inyección.¹⁴⁻¹⁶

3. Ablación con radiofrecuencia

La radiofrecuencia (RFA), Stretta System® (Mederi Therapeutics Inc, Greenwich, CT), fue introducida inicialmente en el año 2000. Este procedimiento consiste en la utilización de **baja energía de radiofrecuencia** mediante un dispositivo constituido por un globo montado en 4 electrodos generadores de energía. El objetivo es **colocar dicho balón en contacto** con el EEI y emitir RFA produciendo inflamación, necrosis y fibrosis en dicha región con el intento de disminuir el diámetro del EEI. La RFA es emitida de forma circunferencial extendiéndose desde 2 cm por encima hasta 1,5 cm por debajo de la unión gastroesofágica (UEG).¹⁷⁻¹⁹

Este dispositivo actúa sobre el tejido submucoso y produce neurólisis de las terminaciones nerviosas vagales a nivel del EEI generando un aumento de la *compliance* del EEI y una disminución en el número de las relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior (RTEEI).^{20,21}

Las indicaciones y contraindicaciones son las mismas que para el EsophyX. Algunos autores han demostrado con este dispositivo un buen control sintomático, principalmente de la pirosis, y un marcado descenso en el consumo crónico de IBP en casi el 75% de los pacientes.²² Otros informaron similares resultados a los 4 años de seguimiento.²³ Si bien la mayoría de los efectos adversos secundarios a este procedimiento son moderados y transitorios, se han referido dolor de pecho (26,7%), fiebre (7,1%) y disfagia (7,1%).²⁴

La FDA también informó sangrados, lesiones en la mucosa esofágica, aspiraciones y derrame pleural.²⁵

La RFA es una apropiada terapia para pacientes con ERGE mayores de 18 años, con pirosis y/o regurgitaciones, que responden parcialmente a la

terapia con IBP y que no aceptan la funduplicatura por laparoscopia (SAGES Guidelines²⁶).

Síntesis: los procedimientos endoscópicos anti-reflujo se han presentado como una opción válida y segura en pacientes muy seleccionados con ERGE refractaria al tratamiento médico. Su gran ventaja con respecto a la cirugía es su técnica transoral y que se pueden realizar en forma ambulatoria. Sin embargo, son procedimientos limitados a un pequeño y seleccionado grupo de pacientes. El paciente tipo debería tener las siguientes características: ausencia de hernia hiatal o hernia hiatal < 2 cm, sin esofagitis severa y sin manifestaciones clínicas extraesofágicas. En estos pacientes se han observado buenos resultados, similares a la cirugía en el corto plazo, respecto del control sintomático, la calidad de vida y la disminución en el consumo de IBP.

Sin embargo, todos estos procedimientos luminales no han podido resolver la exposición del esófago al ácido ni lograr un alto índice de curación de las esofagitis. Hasta el momento no existe evidencia respecto de sus resultados a largo plazo. La mayoría de los estudios con tratamientos endoluminales analizaron grupos pequeños de pacientes con seguimiento a corto plazo. Actualmente, los datos sobre los mecanismos de acción de estos procedimientos son escasos. Pocos trabajos estudiaron con rigor sus resultados positivos. También son escasos los datos sobre la seguridad a corto y largo plazo, o sobre su eficacia a largo plazo, la aplicabilidad en distintos subgrupos de pacientes con ERGE, su utilidad cuando se lo combina con otros tratamientos (IBP, cirugía), así como su eficacia en función del costo.

REFERENCIAS

- Schwartz MP, Smout AJPM. Review article: the endoscopic treatment of gastro-oesophageal reflux disease. *Al Phar Ther.* 2007;26 (Suppl 2):1-6.
- Schiefke A, Zabel-Langhennig S, Neumann J, Feisthammel J, Moessner K. Long term failure of endoscopic gastroplication (EndoCinch). *Gut.* 2005; 54; 752-8.
- Mosler P, Aziz AMA, Hieston K, Filipi C, Lehman G. Evaluation of supplemental cautery during endoluminal gastroplication for the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Surg Endosc.* 2008;22:2158-63.
- Schwartz MP, Wellink H, Gooszen HH, Conchillo JM, Samsom M, Smout AJPM. Endoscopic gastroplication for the treatment of gastro-oesophageal reflux disease: a randomised, sham-controlled trial. *Gut.* 2007;56:20-28.
- Mahmood Z, Byrne PJ, McMahon BP, et al. Comparison of transesophageal endoscopic plication (TEP) with laparoscopic nissen fundoplication (LNF) in the treatment of uncomplicated reflux disease. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:431-6.
- Chuttani R, Sud R, Sachdev G. A novel endoscopic fullthickness plicator for the treatment of GERD: a pilot study. *Gastrointestinal Endosc.* 2003; 58:770-6.
- Pleskow D, Rothstein R, Kozarek R. Endoscopic fullthickness plication for the treatment of GERD: five-year long-term multicenter results. *Surg Endosc.* 2008;22:326-32.
- Muls V, Eckardt AJ, Marchese M, Bastens B, Buset M, Devière J, et al. Three-Year Results of a Multicenter Prospective Study of Transoral Incisionless Fundoplication. *Surgical Innovation.* 2012;20(4):321-30.
- Schwartz MP, Smout AJPM. Review article: the endoscopic treatment of gastro-oesophageal reflux disease. *Al Phar Ther.* 2007; 26:1-6.
- Yeh C, Hsu CT, Ho AS, Sampliner RE, Fass R. Erosive esophagitis and Barrett's esophagus in Taiwan. A higher frequency than expected. *Dig Dis Sci.* 1997; 42(4):702-6.
- Cadiere GB, Buset M, Muls V. Antireflux transoral incisionless fundoplication using EsophyX: 12-month results of a prospective multicenter study. *World J Surg.* 2008; 32(8):1676-88.
- Jafri SM, Arora G, Triadafilopoulos G. What is left of the endoscopic antireflux devices?. *Curr Op Gastroenterol.* 2009;25(4):352-7.
- Bell RCW, Mavrelis PG, Barnes WE, Dargis D, Carter BJ, Hodinott K, et al. A Prospective Multicenter Registry of Patients with Chronic Gastroesophageal Reflux Disease Receiving Transoral Incisionless Fundoplication. *J Am Coll Surg.* 2012;215:794-809.
- Deviere J, Costamagna G, Neuhaus H, Voderholzer W, Louis H, Tringali A et al. Nonresorbable copolymer implantation for gastroesophageal reflux disease: a randomised sham-controlled multicenter trial. *Gastroenterology.* 2005;128: 532-40.
- Wong RF, Davis TV, Peterson KA. Complications involving the mediastinum after injection of Enteryx for GERD. *Gastrointestinal Endosc.* 2005;61:753-6.
- Yew KCh, Chuah SK. Antireflux Endoluminal Therapies: Past and Present. *Gastroenterol Res Pract.* 2013;48:1417.
- Triadafilopoulos G. Clinical experience with the Stretta procedure. *Gastrointest Endosc Cl NA.* 2003;13(1):147-55.
- DiBaise JK, Brand RE, Quigley EM. Endoluminal delivery of radiofrequency energy to the gastroesophageal junction in uncomplicated GERD: efficacy and potential mechanism of action. *Am J Gastro;* 97:833-42.
- Abdel Aziz AM, El-Khayat HR, Sadek A, et al. A prospective randomized trial of sham, single-dose Stretta, and double-dose Stretta for the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Surg Endosc.* 2010;24:818-25.
- Noar MD, Noar E. Gastroparesis associated with gastroesophageal reflux disease and corresponding reflux symptoms may be corrected by radiofrequency ablation of the cardia and esophagogastric junction. *Surg Endosc.* 2008;11:2440-4.
- Dughera L, Navino M, Cassolino P. Long-term results of radiofrequency energy delivery for the treatment of GERD: results of a prospective 48-month study. *Diagn Ther Endosc.* 2011;507157. doi: 10.1155/2011/507157. Epub 2011 Oct 24.
- Arts J, van Olmen AD, Haens G. Radiofrequency delivery at the gastroesophageal junction in GERD improves acid exposure and symptoms and decreases esophageal sensitivity to acid infusion. *Gastroenterology.* 2003; 124:A1-A19.
- Reymunde A, Santiago N. Long-term results of radiofrequency energy delivery for the treatment of GERD: sustained improvements in symptoms, quality of life, and drug use at 4- year follow-up. *Gastrointestinal Endosc.* 2007;65:361-6.
- Liu HF, Zhang JG, Li J, X.-G. Chen XG, Wang W. Improvement of clinical parameters in patients with gastroesophageal reflux disease after radiofrequency energy delivery. *World J Gastroenterol.* 2011;17:4429-33.
- Yeh RW, Triadafilopoulos G. Endoscopic antireflux therapy: the Stretta procedure. *Thoracic Surg Clinics.* 2005;15:395-403.
- Auyang ED, Carter P, Rauth T. SAGES Guidelines Committee. SAGES clinical spotlight review: endoluminal treatments for gastroesophageal reflux disease (GERD). *Surg Endosc.* 2013;27:2658-72.

ESÓFAGO DE BARRETT

1. Introducción. Reseña histórica.
2. Definición.
3. Histología
4. Epidemiología
5. Fisiopatología
6. Diagnóstico
7. Historia natural y riesgo de cáncer
8. Implicaciones del diagnóstico de esófago de Barrett

1. Introducción. Reseña histórica

La gestación, el desarrollo y la evolución de la definición

El diagnóstico y la definición de este fenotipo de la enfermedad por reflujo fue siempre muy complicado y controvertido. La década del 50 fue muy importante para su descripción y en ella se produjo el inicio de las controversias que la acompañarían hasta nuestros días.

Antes de 1950, en la era anterior al tratamiento de la enfermedad por reflujo con fármacos, y aun durante varios años posteriores, las estenosis esofágicas y las úlceras esofágicas provocadas por reflujo severo eran motivo de atención y hasta causa de muerte por perforación en grandes vasos del mediastino. Se observaban tanto en niños como en adultos, lo cual tornaba esta situación aún más grave y a veces dramática. El concepto fisiopatológico prevalente en ese entonces con respecto a las úlceras esofágicas y las estenosis severas era el de un esófago corto congénito y un estómago traccionado hacia el mediastino¹ (Fig. 1).

Como las úlceras generalmente se encontraban por debajo del cambio mucoso eran consideradas úlceras gástricas y no relacionadas con el reflujo.

Algunos autores remarcaban el aspecto gástrico del epitelio observado alrededor o por debajo de las úlceras y en consecuencia no dudaban en considerarlas gástricas. Lo hacían describiendo piezas obtenidas de autopsias, las cuales hoy serían interpretadas como esófagos de Barrett de segmento largo. Unos pocos analizaban la posibilidad de que la úlcera se desarrollara sobre epitelio gástrico ectópico congénito del tipo más comúnmente observado en el esófago proximal, resabio del epitelio cilíndrico ciliado embrionario. Así surgieron las comunicaciones sobre úlceras pépticas del esófago descritas por Tileston en 1906 y Lyall en 1937; en esta última se puede hallar lo que tal vez sea la primera descripción de esófago recubierto por epitelio columnar en la literatura, aunque interpretada por Lyall como mucosa gástrica heterotópica congénita en esófago distal.^{2,3}

En 1948, con la publicación de Allison sobre sus observaciones realizadas en Leeds, comienza la más



Figura 1. Rx. Esofagitis severa con estenosis. Esófago acortado. Hernia hiatal por deslizamiento irreductible. Tres segmentos. El superior: esófago con epitelio escamoso. El medio: esófago con epitelio columnar. El inferior: estómago

grande y famosa discusión académica sobre esta patología. Philip Allison, prestigioso cirujano torácico del *Leeds Infirmary General*, en una comunicación titulada "Peptic Ulcer of the Esophagus", introduce por primera vez el término *esofagitis por reflujo* e incluso, en esa comunicación, se puede hallar el primer esquema publicado sobre esófago recubierto por epitelio columnar, 5 años antes del reconocimiento de aquella como una entidad bien definida.⁴

Coetáneamente, Norman Barrett, un influyente cirujano torácico londinense, publica en 1950 un artículo de alto impacto con unos pocos casos propios y una extensa revisión bibliográfica sobre úlceras pépticas crónicas del esófago, en la cual están incluidos los trabajos anteriormente citados. Barrett analiza las úlceras halladas en el extremo distal del esófago revestido por un epitelio similar al gástrico y, a pesar del título de la revisión publicada "Chronic peptic ulcer of the oesophagus and oesophagitis"⁵ la consideró erróneamente como una úlcera sobre mucosa gástrica alojada sobre un estómago herniado con una porción intratorácica traccionada hacia el mediastino por un esófago acortado congénito. Barrett acepta en este trabajo el término "esofagitis por reflujo" introducido en 1948 por Allison, pero separa totalmente las úlceras de esta patología. En verdad, una interpretación errónea poco auspiciosa de esta



Norman Barrett (1903-1979)



Philipp Allison (1907-1974)

enfermedad. Barrett en ningún momento reconoce al esófago recubierto con epitelio columnar. Aun en 1952 Barrett consideraba, como todos en aquella época, "que el esófago era un órgano que nacía en la faringe y estaba recubierto solo por epitelio escamoso", y, con cierta lógica, que el cambio mucoso era el cardias.⁶ Sin embargo, Barrett advirtió proféticamente, aunque del lado equivocado, que el término esofagitis y úlcera péptica del esófago significaba una cosa para algunos y otra diferente para otros.

Fueron en realidad Allison y Johnstone en 1953, analizando a 125 pacientes con úlcera y estenosis y más minuciosamente 7 piezas de resección, quienes concluyeron, diferenciándose claramente del concepto "un esófago solo recubierto con epitelio escamoso" sostenido por Barrett y otros, que el tubo recubierto por epitelio gástrico era en realidad esófago, independientemente del tipo de epitelio hallado. Esta descripción fue un hito fundamental para entender la enfermedad. Allison y Johnstone describieron además la característica principal de esta enfermedad que es la separación del cambio mucoso del cardias anatómico o unión esofagogástrica muscular. Ambos se basaron para estas fundacionales conclusiones en: 1) el aspecto externo normal del esófago recubierto con epitelio columnar (ausencia de serosa); 2) la irrigación típica del esófago; 3) el peritoneo cubriendo el estómago; 4) la estructura histológica de la pared muscular; 5) la presencia de glándulas mucosas típicas del esófago por debajo del epitelio columnar; 6) la ausencia de células parietales y 7) la presencia de pequeñas islas de epitelio escamoso rodeadas de epitelio columnar, lo cual confirmaba que el órgano en cuestión era el esófago y no el estómago.⁷ En consecuencia, propusieron llamar a esta entidad "Esophagus lined by gastric mucous membrane" (esófago recubierto por una membrana de mucosa gástrica). Allison y Johnstone consideraban que ese epitelio era usualmente congénito pero que en determinadas circunstancias podía ser adquirido. Ellos propusieron en ese trabajo llamar a esas úlceras "úlceras de Barrett".

En 1957, Norman Barrett reconoce y ratifica las observaciones anatómicas de Allison y Johnstone y propone llamar a esta enfermedad esófago inferior recubierto con metaplasia columnar ("Lower esophagus lined by columnar epithelium"), como se lo denomina actualmente, diferenciando el epitelio descrito de la mucosa gástrica. A pesar de ello Barrett mantiene su posición sobre el carácter congénito, aunque concede la posibilidad de que en una persona con válvula cardial incompetente, en la cual el esófago inferior esté bañado por jugos gástricos digestivos, el epitelio escamoso del esófago pueda ser digerido y reemplazado por epitelio columnar.⁸

En los siglos XVIII y XIX y la primera mitad del siglo XX en varios países, especialmente en Estados Unidos, Alemania, Francia, Reino Unido, Austria e Italia, era usual bautizar enfermedades, síndromes, signos, instrumentos, partes anatómicas y pruebas clínicas con los nombres de sus descubridores o inventores. Así, producto de la época, esta enfermedad lleva el nombre de esófago de Barrett (EB) por Norman Barrett. Actualmente se continúa utilizando el epónimo por su poder de síntesis para definir esta enfermedad. En la literatura médica la denominación esófago de Barrett (EB) es sinónimo de esófago recubierto por metaplasia columnar y es

universalmente utilizada en las publicaciones sobre el tema. Por ello también será utilizada en este relato para referir a ella.

Aquella era la época en la cual muchas esofagitis severas estenosantes terminaban en una esofagectomía. Moersch en 1959, en la Mayo Clinic, revisando 36 piezas de resección por esofagitis observó que ocasionalmente se encontraba epitelio columnar y consideró que debía tenerse en cuenta su origen adquirido inflamatorio.⁹ Para algunos autores esta fue una prueba convincente de la relación del esófago de Barrett con la esofagitis.

En la década del 60 varias publicaciones aportaron evidencia sobre el carácter adquirido y progresivo de la metaplasia columnar y su relación con la ERGE.^{10,11} En 1961, Hayward comunica que a nivel del cambio mucoso esofagogástrico existe normalmente un epitelio columnar mucosecretante de tipo gástrico cardial de 1-2 cm de longitud al que denomina "junctional o transicional" y que actuaría como *buffer* frente a la agresión del ácido y la pepsina del epitelio gástrico fúndico.¹² Esta teoría condicionó los criterios diagnósticos del esófago de Barrett, de manera tal que el epitelio columnar se consideró patológico solo por encima de los 3 cm del esófago distal.

Bremner, Lynch y Ellis en 1970 en la Mayo Clinic de Minnesota, demostraron, en un estudio experimental en perros que, el epitelio columnar en el esófago distal es una condición adquirida, en la cual se reemplaza el epitelio escamoso destruido por reflujo gastroesofágico.¹³

Desde su inicio, premonitoriamente, esta enfermedad fue relacionada con el adenocarcinoma (AC). En los trabajos pioneros de **úlceras de esófago**, la primera recomendación era tomar biopsias y descartar un adenocarcinoma. Así, igual que para la metaplasia columnar, el origen del adenocarcinoma quedó envuelto en la misma discusión. En 1942, Garlock, prestigioso cirujano de gran influencia, sostenía "mi larga experiencia operatoria ha probado que todos los adenocarcinomas de esófago se originan en el cardias o techo gástrico".¹⁴

La década del 70 se caracterizó por los estudios sobre el epitelio columnar y establecer la relación del esófago de Barrett con el reflujo gastroesofágico y con el adenocarcinoma.¹⁵ En 1975, Naef, Savary y Ozzello informaron sobre 140 pacientes con esófago de Barrett, muchos de los cuales fueron seguidos por años con endoscopias, fotografías y biopsias aportando la mayor evidencia hasta ese momento sobre el carácter adquirido de esta enfermedad y registraron 12 adenocarcinomas.¹⁶ Es interesante observar en este trabajo la descripción de la forma circular y con islotes de epitelio escamoso y además, aunque sin nombrarlo, del esófago de Barrett de segmento largo (*Long Segment Barrett Esophagus* - LSBE) y del esófago de Barrett de segmento corto (*Short Segment Barrett Esophagus* - SSBE).

En 1976, Paull en un meticuloso trabajo estudia la histología del epitelio columnar y describe tres tipos diferentes de epitelio columnar en el esófago: epitelio cardial, epitelio fúndico y epitelio intestinal. Paull observó que la metaplasia prevalente era la metaplasia intestinal y que se la podía encontrar siempre adyacente al cambio mucoso en la parte proximal del epitelio columnar.¹⁷ Este trabajo de Paull fue fundacional desde el punto de vista de la histología del Barrett.

Por entonces, el diagnóstico del esófago de Barrett era endoscópico y las publicaciones se incrementaron. La prevalencia de metaplasia columnar en el esófago distal en los pacientes con ERGE observada en las publicaciones era muy variable y un tanto confusa. La prevalencia y la incidencia de adenocarcinoma en Barrett comenzó a discutirse y las publicaciones sobre el tema mostraban importantes sesgos.

Como la unión de los epitelios escamoso del esófago y glandular del estómago (cambio mucoso) puede ser irregular y en los pacientes con inflamación y hernia hiatal resulta aún más dificultoso determinar la unión esofagogástrica (UEG), la posibilidad de biopsiar el estómago e incluir como EB a falsos positivos fue señalada e incluso sospechada.¹² Skinner, en 1983, tomando las observaciones de Hayward, para tratar de unificar criterios de definición de EB, facilitar comparaciones de datos y evitar los falsos positivos, planteó la necesidad de considerar como EB solo a los pacientes con ≥ 3 cm de epitelio columnar en el esófago distal. Esta definición, aun con modificaciones (2-3 cm), fue adoptada y sirvió para describir por endoscopia con más seguridad a los pacientes portadores de EB incluso antes del resultado de las biopsias.¹⁸

Consiguientemente la conducta, por aquella época en general, era no biopsiar a los pacientes que tenían el esófago distal recubierto con metaplasia columnar en una extensión menor de 2 o 3 cm, lo cual disminuyó los falsos positivos pero impidió el diagnóstico de pacientes hoy clasificados como SSBE.

Posteriores estudios que resaltaron la relación de la metaplasia intestinal con el adenocarcinoma en Barrett relativizarían progresivamente la importancia de la longitud de la metaplasia en la definición jerarquizando la histología.¹⁹ Ya no eran suficientes los 3 o más centímetros de metaplasia en el esófago distal para diagnosticar esófago de Barrett sino la confirmación histológica de metaplasia intestinal (MI). Por la relación indiscutible de la MI con el adenocarcinoma, Reid propuso que se definiera como esófago de Barrett la presencia de MI en el epitelio columnar.²⁰ Rápidamente se adoptó esta definición y se comenzó a biopsiar cualquier segmento de metaplasia columnar en el esófago distal sin importar su longitud. De todos modos, la longitud de la metaplasia se continúa utilizando mucho hasta nuestros días

como parámetro para la clasificación en EB de ≤ 3 cm (SSBE, *Short Segment Barrett Esophagus*) y en EB de ≥ 3 cm (LSBE, *Long Segment Barrett Esophagus*).

En 1994, Spechler y cols. biopsiando el cardias en pacientes con cambio mucoso de aspecto normal comunican la presencia de MI insospechada en el 18% de los casos estableciendo el concepto de metaplasia intestinal del cardias y su probable relación con pangastritis por *H. pylori*.²¹ En 1997, el grupo de Tom DeMeester publicó sus estudios sobre la presencia de metaplasia intestinal en segmentos de epitelio columnar menores de 3 cm y su asociación con el reflujo, así como alertó sobre su potencial maligno independientemente de su longitud.^{22,23}

En 1998 el *American College of Gastroenterology* (ACG) aconsejó definir el esófago de Barrett como "cualquier cambio del epitelio escamoso del esófago distal por epitelio columnar visible por endoscopia y de cualquier longitud en el cual las biopsias demuestran metaplasia intestinal".²⁴

Actualmente, el esófago de Barrett es una condición preneoplásica muy bien definida. La posibilidad de desarrollar un adenocarcinoma de esófago para los pacientes que padecen un EB es 30 a 50 veces mayor que para la población general; este precisamente es el punto distintivo y de especial interés del EB. Por esa predisposición al cáncer, el esófago de Barrett es definido como una condición clínica de consideración y no como una curiosidad médica. A diferencia de los otros fenotipos de la ERGE que no necesitan una biopsia endoscópica para su diagnóstico, en el esófago de Barrett el diagnóstico es histológico.

El adenocarcinoma de esófago es un cáncer muy frecuente, con una incidencia en aumento desde hace décadas^{25,26} y es actualmente en algunos países el cáncer de esófago más frecuente²⁷ Está fuertemente asociado a la ERGE y al esófago de Barrett.²⁸

Definición

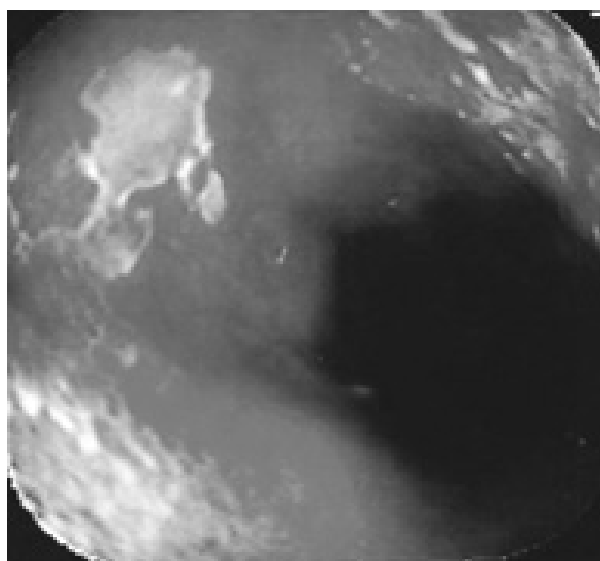
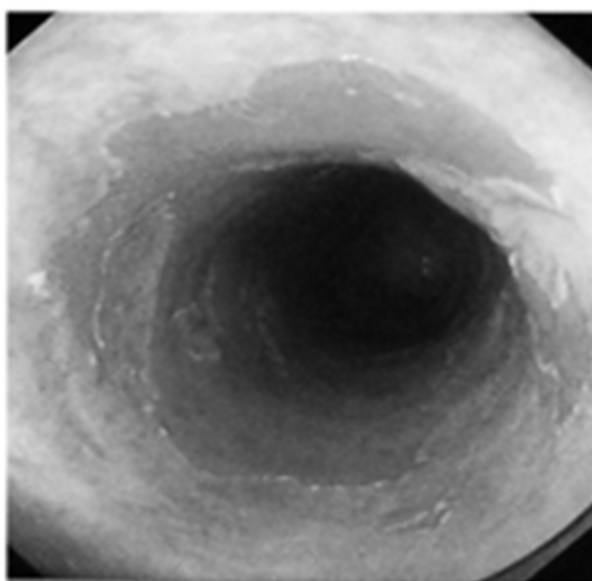
Este fenotipo de la ERGE se caracteriza por tener el esófago inferior recubierto con metaplasia columnar (Figs. 2 y 3).

En 1998, el *American College of Gastroenterology* (ACG) aconsejó definir el esófago de Barrett como "cualquier cambio del epitelio escamoso del esófago distal por epitelio columnar visible por endoscopia y de cualquier longitud en el cual las biopsias demuestran metaplasia intestinal".²⁴ Esta definición es la recomendada por la *American Gastroenterological Association* (AGA).²⁹

Histología

Definición histológica de esófago de Barrett

De la definición de esófago de Barrett (EB) se desprenden dos aspectos, 1) el diagnóstico de esófago



Figuras 2 y 3. Esófago recubierto con epitelio columnar en el esófago distal

de Barrett es histológico y 2) para hacer el diagnóstico es necesario demostrar metaplasia intestinal (MI). La inclusión de la metaplasia intestinal en la definición de EB obedece a la evidencia existente de la MI como precursor indispensable para el desarrollo del adenocarcinoma.¹⁹ Esta definición tuvo una rápida y universal aceptación y es la utilizada actualmente.

Tipos de metaplasia. Descripción de los tres tipos de metaplasia

En 1976, Paull y cols. en el laboratorio de la *Harvard Medical School* estudiaron a 11 pacientes con esófago de Barrett tomando biopsias guiadas por manometría para localizar el EEI y tomar biopsias

en intervalos de 1 a 3 cm comenzando por el extremo inferior del EEI, continuando por el cuerpo del esófago y por arriba y por debajo del cambio mucoso. Analizando las biopsias Paull describió 3 tipos diferentes de epitelio columnar: 1) gástrico fúndico, 2) gástrico cardinal o transicional y 3) metaplasia columnar especializada (metaplasia intestinal), el tipo más proximal a la unión escamocolumnar (cambio mucoso). Este trabajo fijó las bases para la descripción de los tres tipos de epitelio columnar observado en los pacientes con esófago de Barrett.¹⁷

Epitelio de tipo cardinal (metaplasia mardial): en este tipo, el epitelio superficial y de las criptas glandulares está compuesto por células columnares secretoras de mucinas neutras PAS positivas, que asientan sobre una lámina propia con linfocitos, plasmocitos y aislados eosinófilos. La metaplasia cardinal pura es más frecuente en la zona más proximal del segmento metaplásico y puede combinarse con células oxínticas parietales (metaplasia oxinto-cardial). A menudo, las células columnares muestran un patrón de secreción de mucinas ácidas, células intermedias o "columnares azules" (Fig. 4).

Cuando dicha secreción distiende el citoplasma adoptando un patrón "globoso" se la denomina "pseudocaliciforme" (*pseudo-goblet cell*). Otra variante de la metaplasia cardinal es el epitelio multiestratificado, que presenta células "escamoides" basales y células columnares con mucinas ácidas en superficie; se lo considera precursor de la metaplasia intestinal.

Epitelio de tipo fúndico (metaplasia oxíntica): este epitelio está compuesto por células cilíndricas mucosas PAS positivas en la superficie y glándulas con células parietales (oxínticas) y principales, con grados variables de atrofia, distorsión e inflamación.

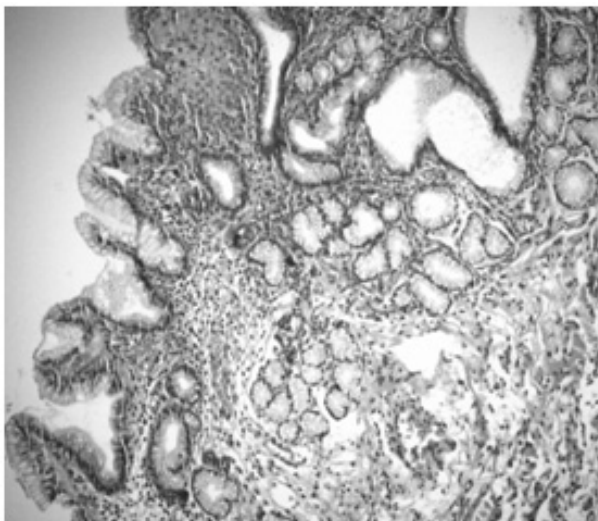


Figura 4. Metaplasia cardinal

Los epitelios tipo cardinal y fúndico son similares al epitelio del cardias gástrico y de la mucosa corporo-fúndica del estómago, aunque presentan grados variables de atrofia, distorsión glandular e inflamación.

Epitelio de tipo intestinal (metaplasia intestinal): se caracteriza por la presencia de células columnares de tipo gástrico (mucinas neutras PAS positivas) y células columnares de tipo intestinal con mucinas ácidas (sialomucinas y sulfomucinas). Entre ellas, se hallan células caliciformes con un núcleo basal comprimido por un citoplasma globoso con mucinas ácidas fuertemente azul alcian (*Alcian Blue*) positivas: son las células que se utilizan como criterio diagnóstico de metaplasia intestinal. La metaplasia intestinal, debido a cambios reparativos-regenerativos habitualmente presentes, muestra grados leves de anomalías citológicas (hipercromasia, estratificación basal, núcleos aumentados de tamaño, mitosis, depleción de mucinas) y arquitecturales (distorsión, bifurcación glandular), los que para un observador no experimentado pueden llevar a un diagnóstico erróneo de displasia. En contraste con la displasia verdadera, siempre existe maduración en superficie, evidenciada por adquisición de la mucina citoplasmática y disminución del tamaño y la estratificación nuclear (Fig. 5).

Cuestionamientos a la definición histológica de esófago de Barrett

Los criterios diagnósticos del esófago de Barrett han sufrido numerosas modificaciones a través del tiempo. La definición actual está resaltada por la inclusión de metaplasia intestinal por ser esta la única con riesgo de desarrollar adenocarcinoma. Numerosas publicaciones centradas en el origen del adenocarcinoma en el EB sostienen que el ade-

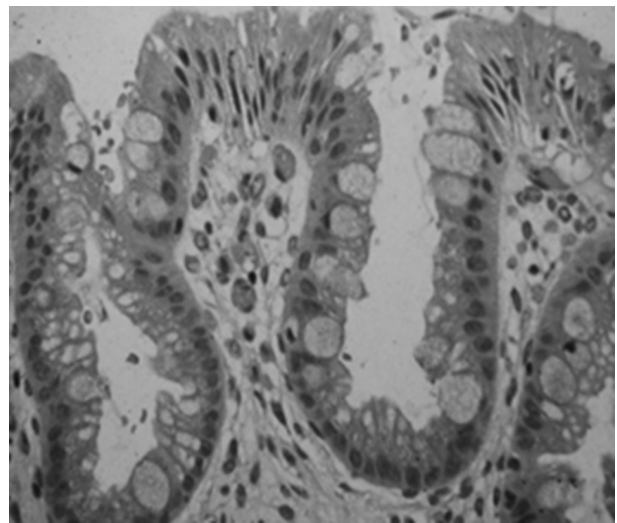


Figura 5. Esófago de Barrett. Metaplasia intestinal. Células caliciformes

nocarcinoma se origina en la mucosa metaplásica del tipo intestinal con células caliciformes y este ha sido el concepto dogmático.³⁰ La evidencia surge del análisis de las piezas de resección quirúrgica de adenocarcinoma en Barrett, en la mayoría de las cuales se halla MI. Cuanto más pequeño es el tumor mayor es el porcentaje de casos con MI en las piezas de resección. En los tumores avanzados, el porcentaje de hallazgos es menor por el sobrecrecimiento tumoral que invade la metaplasia que lo origina. Para algunos autores, sin MI no hay adenocarcinoma.³¹

Sin embargo, esta definición ha sido recientemente cuestionada. Los cuestionamientos se basan en los estudios de pequeños adenocarcinomas tempranos resecados por endoscopia EMR (*Endoscopic Mucosal Resection*) desarrollados sobre metaplasia de tipo cardial y en los cuales no se halló metaplasia intestinal circundante. En un estudio de 141 pacientes tratados con EMR por pequeños adenocarcinomas de esófago, el 71% tenía, adyacente al cáncer, epitelio columnar con epitelio de tipo cardial sin metaplasia intestinal y el 57% no tenía metaplasia intestinal en la mucosa resecada.³²

En consecuencia, algunos autores consideran que conceptualmente resulta más lógica una definición sin el requerimiento de especificar metaplasia intestinal ni células caliciformes en ella y modificarla por una que solo incluya: "el reemplazo del epitelio escamoso normal del esófago distal por metaplasia columnar que predispone al cáncer confirmado por histología". De hecho, la *British Society of Gastroenterology* define el esófago de Barrett como cualquier porción del epitelio escamoso normal del esófago distal reemplazado por epitelio columnar metaplásico, el cual es claramente visible endoscópicamente (≥ 1 cm) encima de la UEG y confirmado histológicamente con biopsias.³³

Según esta definición, las áreas de metaplasia intestinal, aunque presentes a menudo, no son un requisito obligado para el diagnóstico de esófago de Barrett. Esto se basa en las siguientes observaciones: a) casos de adenocarcinomas pequeños originados en metaplasia columnar sin metaplasia intestinal en las piezas de resección, b) el riesgo de adenocarcinoma en pacientes con mucosa columnar cardial sin metaplasia intestinal, comparado con el de los pacientes con metaplasia intestinal, no es estadísticamente significativo, 3,6% vs. 4,5% $p = ns$.³⁴ Además se han observado anomalías moleculares similares en la metaplasia cardial y en la metaplasia intestinal sin evidencias de displasia.^{35,36}

De estas observaciones surgen dos interrogantes: ¿Deberíamos redefinir el concepto histológico para el diagnóstico de esófago de Barrett? ¿Deberíamos ofrecer seguimiento endoscópico a pacientes con epitelio columnar cardial sin células caliciformes? La AGA no lo aconseja y en cambio recomienda continuar con la definición que incluye la metaplasia

intestinal para el diagnóstico de esófago de Barrett hasta nuevas evidencias en contrario.²⁹

Las biopsias endoscópicas y el diagnóstico de esófago de Barrett

Otro factor importante para la detección de MI en los pacientes con EB es la cantidad de biopsias endoscópicas. El cuestionamiento fundamental a los trabajos mencionados sobre adenocarcinoma sobre metaplasia cardial es que se trata de estudios retrospectivos con un número de biopsias menor que el estándar, lo cual limita la detección de mucosa de tipo cardial o fúndica en pacientes con más de 2 cm del esófago distal recubierto con epitelio columnar debe hacer pensar en un muestreo escaso de la zona metaplásica, por lo que debe sugerirse repetir las muestras con biopsias en 4 cuadrantes. Múltiples estudios han demostrado que la chance de detectar metaplasia columnar especializada es directamente proporcional a la longitud del segmento metaplásico y al número de tomas efectuadas.³⁷ Oberg y cols. comprobaron una prevalencia de MI del 30,5% en pacientes con 1-2 cm de metaplasia columnar, comparada con un 90% en pacientes con epitelio columnar de más de 6 cm.³⁸ Se estima que se necesitan al menos 8 biopsias al azar para detectar MI.³⁹ El estudio endoscópico de un paciente con esófago de Barrett demanda más tiempo. Recientemente en el Congreso Mundial de Gastroenterología que se realizó en Shangai se estimó que para realizar un correcto estudio endoscópico con biopsias escalonadas en un paciente con esófago de Barrett se necesitan 30 segundos por cada centímetro.

La localización de las biopsias es otro factor muy importante, ya que se detecta con mayor frecuencia MI en las tomas efectuadas inmediatamente distales al cambio mucoso.

La importancia del observador ha sido también señalada como consecuencia de la variación en la interpretación de la histología, especialmente si hay displasias y/o cambios inflamatorios; por ello es importante que el diagnóstico sea efectuado por patólogos expertos en patología esofágica.⁴⁰ En este sentido es importante destacar que la sola presencia de células columnares *Alcian Blue* positivas, llamadas "columnares azules" o intermedias, no es criterio diagnóstico de Barrett. Se cree que estas células representarían un estadio intermedio de diferenciación entre la célula caliciforme típica y la célula columnar del epitelio cardial, que normalmente secreta mucina neutra, PAS positiva, *Alcian Blue* negativa.

La demostración por biopsias de MI en el cardias con un cambio mucoso normal no debe ser considerado esófago de Barrett, sino denominada metaplasia intestinal en el cardias, y no será analizada en profundidad en este relato.

En consecuencia: hasta que se demuestre mayor evidencia, la definición de esófago de Barrett más recomendada y utilizada actualmente es la que incluye la MI o las células caliciformes en ella. Según nuestra experiencia, es preferible adoptar esta definición, recomendada en las conclusiones del consenso de la AGA, hasta que estudios prospectivos aporten suficiente evidencia que demuestre la necesidad de un cambio en los criterios histológicos de definición.

Definición y clasificación de displasias

Se define como displasia un cambio neoplásico caracterizado por atipia citológica y arquitectural combinadas en grados variables, que no infiltra la lámina propia.⁴¹

La displasia es la lesión precancerosa por excelencia, de allí la importancia de su detección.

El adenocarcinoma desarrollado en esófago de Barrett se asocia a displasia de grado variable en la mucosa metaplásica intestinal vecina, sugiriendo que el carcinoma se desarrolla a partir de ella. Los criterios para el reconocimiento de las displasias y su clasificación varían entre los distintos países y/o entre diferentes centros de referencia.

La clasificación histológica de displasia más aceptada en los Estados Unidos y en nuestro medio es la que las clasifica en: displasia de bajo grado (*LGD-Low Grade Dysplasia*), displasia de alto grado (*HGD-High grade displasia*) e indefinido para displasia.^{41,42}

Indefinido para displasia: la diferenciación entre cambios regenerativos en un epitelio metaplásico y displasia verdadera es en muchas ocasiones difícil o imposible. En estas circunstancias debe hacerse el

diagnóstico de indefinido para displasia y sugerir una nueva biopsia postratamiento de la esofagitis, una vez resuelto el proceso inflamatorio con sus cambios regenerativos (Fig. 6).

Displasia de bajo grado (LGD): ligera alteración arquitectural, bifurcación y tortuosidad. Leve estratificación e hiper cromasia nuclear con polaridad conservada. La atipia citológica se limita en general a la base de las criptas (Fig. 7).

Displasia de alto grado (HGD): pronunciada alteración arquitectural con brotes complejos y patrón cribiforme, y superficie vellosa de la mucosa. Marcada anisocariosis, hiper cromasia y estratificación, núcleos bizarros con imágenes mitóticas. Con frecuencia adopta un patrón bajo de tipo adenoma plano (Fig. 8).

En Oriente y Europa se utiliza la clasificación de Viena (Tabla 1) que reemplaza el término displasia por neoplasia no invasora e incluye la expresión “sospechosa de carcinoma invasor” para lesiones que muestran cambios citoarquitecturales no concluyentes pero sugestivos de invasión neoplásica.⁴³

Este sistema fue desarrollado para reducir la discrepancia entre patólogos de Occidente y Japón y así lograr un consenso en la nomenclatura de la neoplasia del tracto gastrointestinal. En Occidente, los patólogos definen como carcinoma las lesiones que muestran evidencia histológica de ruptura de la membrana basal glandular y penetración en la lámina propia de la mucosa o de la submucosa. En Japón, en cambio, son más relevantes los cambios citoarquitecturales, sin la evidencia de franca ruptura de la membrana basal.

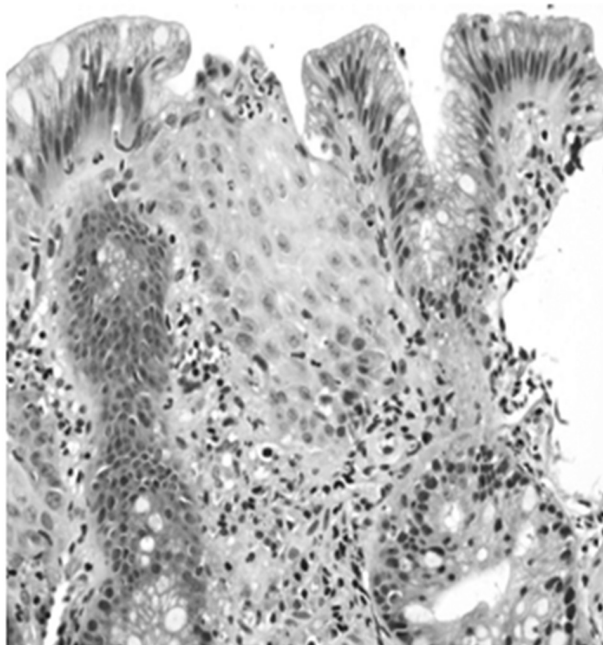


Figura 6. Indefinido para displasia

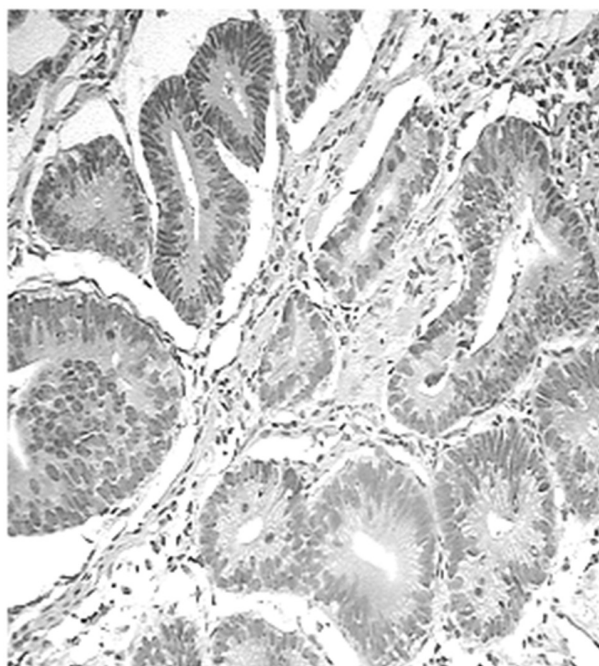


Figura 7. Displasia de bajo grado

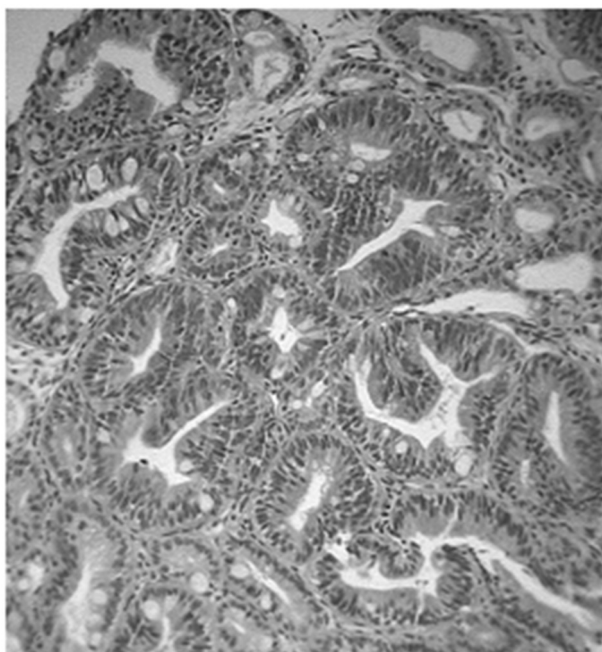


Figura 8. Metaplasia intestinal con displasia de alto grado

Tabla 1. Displasias. Clasificación de Viena

Grupo 1. Negativo para neoplasia
Grupo 2. Indefinido para neoplasia
Grupo 3. Neoplasia de bajo grado
Grupo 4. Neoplasia de alto grado
4.1 Neoplasia de alto grado no invasora
4.2 Carcinoma no invasor (<i>in situ</i>)
4.3 Sospecha de carcinoma invasor
Grupo 5. Carcinoma invasor
5.1 Carcinoma intramucoso
5.2 Carcinoma submucoso

Falsos positivos y variación entre observadores: es importante remarcar la diferencia entre cambios regenerativos y displasias, principal causa de falsos positivos.

Los cambios regenerativos se observan en la vecindad de úlceras o erosiones, y muestran atipia citológica en general más acentuada en la base de las criptas; la alteración arquitectural es menor, con bifurcación focal, y se acompaña de intenso infiltrado inflamatorio de mononucleares y polinucleares. Es importante señalar que en la displasia siempre hay falta de maduración en superficie, a diferencia de la atipia reactiva-regenerativa por inflamación/erosión que se caracteriza por maduración en superficie, (núcleos basales, con polaridad conservada y relación núcleo-citoplasma conservada). A diferencia de la displasia donde la atipia citológica y arquitectural es intensa y existe una demarcación neta con el epitelio vecino, en las alteraciones regenerativas los cambios son más uniformes dentro de la misma cripta y en

glándulas vecinas.⁴⁴ Este tipo de error diagnóstico o falso positivo es común en patólogos sin experiencia en esta clase de biopsias.

La recomendación de la *American Gastroenterological Association* (AGA) es que el diagnóstico endoscópico de esófago de Barrett, independientemente de la forma visible (circular con o sin lengüetas), debe ser acompañado de una metodología que permita una segura clasificación histológica en:

- EB sin displasias
- EB con displasias de bajo grado (LGD)
- EB con displasias de alto grado (HGD).

En ambos sistemas de clasificación, el norteamericano y la clasificación de Viena, existe una alta variabilidad interobservador e intraobservador; por ello, la AGA recomienda la consulta y observación de otro patólogo preferentemente con experiencia en la histopatología esofágica, lo cual (especialmente esto último) es muy difícil en la práctica, por la escasez de patólogos especializados.

Esta variabilidad, como ya fue señalado, se produce en particular y con frecuencia ante diagnósticos de cambios regenerativos *versus* displasia de bajo grado. En cambio, para el diagnóstico de lesiones displásicas de alto grado y carcinoma, existe un mayor acuerdo entre patólogos expertos en el tema. Actualmente para patólogos de experiencia, la variación entre observadores en el diagnóstico de displasia de alto grado/carcinoma intramucoso es baja y existe un acuerdo en el 85% de los casos. Para displasia de bajo grado/indefinido para displasia, el acuerdo entre observadores es mucho menor. El rasgo histológico más importante que diferencia la LGD de la HGD es que en la primera la polaridad nuclear se conserva y la arquitectura es menos irregular, no cribiforme.

Esófago de Barrett y adenocarcinoma

Adenocarcinoma *in situ*. Se considera carcinoma intramucoso cuando ocurre invasión de la lámina propia por brotes o células atípicas. La diferenciación entre HGD y adenocarcinoma *in situ* es un desafío. Levine y cols., en un protocolo que utiliza pinzas de biopsia "jumbo", cortes seriados y biopsias múltiples, destacan que es posible diferenciar displasia de alto grado de carcinoma intramucoso;⁴⁵ sin embargo, la mayoría de los autores coinciden en la dificultad de su implementación en la práctica corriente (Fig. 9).

Se ha coincidido en describir varios rasgos predictivos de adenocarcinoma en las biopsias con displasia de alto grado: glándulas anastomosadas (*never ending glands*), crecimiento en sincicios (*sheet-like growth*), glándulas con bordes angulados, glándulas dilatadas con restos necróticos y polinucleares, más de un foco de infiltración de la lámina propia con células individuales. Estos dos últimos caracteres mostraron ser factores predictivos independientes en análisis multivariados⁴⁶ (véase Fig. 9).

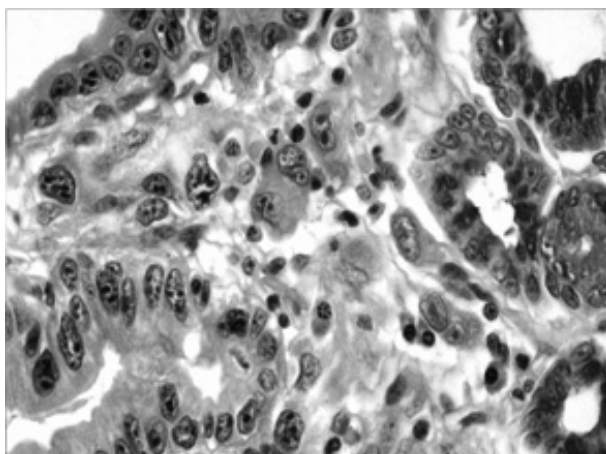


Figura 9. Carcinoma intramucoso

Marcadores de riesgo oncológico en esófago de Barrett

No todos los pacientes con EB desarrollan adenocarcinoma; se calcula la incidencia en 1 cada 200 pacientes año. Sin embargo actualmente en Occidente, el adenocarcinoma es el cáncer de esófago más frecuente y se desarrolla sobre metaplasia columnar. Es por ello que la búsqueda de marcadores de riesgo de padecer cáncer de esófago, en los pacientes con EB es un anhelo y motivo de distintas investigaciones.

Numerosas investigaciones están centralizadas en descubrir marcadores biológicos que puedan determinar progresión o el mayor riesgo de progresión en pacientes con Barrett, de modo tal que permitan definir pacientes con riesgo aumentado para desarrollar adenocarcinoma. A pesar de ello, actualmente se continúa considerando que la detección y evaluación de la displasia en el epitelio metaplásico constituyen la regla de oro en el seguimiento de los pacientes con esófago de Barrett. La displasia muestra una progresión establecida: LGD-HGD-adenocarcinoma.

Los biomarcadores buscan predecir riesgos y permitir realizar recomendaciones y/o modificar la conducta terapéutica. La situación actual con respecto a los marcadores biológicos que puedan determinar mejor a pacientes con EB y mayor riesgo de desarrollar adenocarcinoma de esófago es la siguiente: los más utilizados hasta ahora han sido el P53 y la citometría de flujo.

El grupo de Seattle, Levine y cols., ha demostrado una estrecha correlación entre aneuploidia, sobre expresión de P53 y desarrollo de displasia de alto grado y carcinoma en estudios prospectivos. La mayor utilidad de estos marcadores reside en el seguimiento de pacientes con metaplasia intestinal sin displasia y en pacientes con displasia de bajo grado/ indefinido que tienen aneuploidia y sobreexpresión de P53, los que podrían beneficiarse con un seguimiento más estrecho si se demostrara que tienen un

riesgo incrementado comparados con pacientes con ploidia y P53 normal.⁴⁷⁻⁵⁰

Tanto el Ki67 como las prostaglandinas, las interleuquinas y los Cox2 podrían tener un interesante papel potencial en la prevención de displasias. Se han comunicado además mutaciones y expresión aumentada de varios genes supresores y promotores de cáncer en displasia y carcinoma en Barrett, por ejemplo: mutación de p16, P53, APC, DCC, MCC, Rb y Hras, y expresión aumentada de c-myc, c-erb B2, TGF- α , EGFR y sucrasa isomaltasa. Al momento, ninguno de ellos ha demostrado mayor valor pronóstico que la aneuploidia y el aumento de la fracción G2 tetraploide, por lo cual son utilizados solo en protocolos de investigación.⁵¹⁻⁵⁴

Como conclusión, actualmente se conocen numerosas investigaciones en curso centralizadas en la detección de marcadores de progresión a adenocarcinoma en pacientes con EB para poder tratar de modificar las recomendaciones terapéuticas en estos pacientes. Al día de hoy, sobre la base de la evidencia existente, ningún marcador biológico individual o asociado a otros puede ser recomendado y actualmente no se usan en la práctica clínica.

Epidemiología

La incidencia de EB en la población general es incierta, debido a que el diagnóstico se realiza solo en los individuos que son estudiados con endoscopia, se visualiza epitelio columnar visible y se los biopsia. Se sospecha que la prevalencia del EB en la población general puede ser mayor que la estimada originalmente. En un estudio retrospectivo, Cameron estimó que la prevalencia de EB comprobada por biopsias es de 22,6 casos por 100.000 y basado en estudios de autopsias la determinó en la población general en 376 cada 100.000 habitantes; consiguientemente sugirió que por cada EB diagnosticado podría haber 20 no reconocidos en la población general, lo cual significa que el 95% de los esófagos de Barrett en la población general no serían detectados.⁵⁵

Se lo considera más común en los países desarrollados y en Occidente, y fuertemente asociado a la ERGE cuya incidencia continúa creciendo en estos países. Se estima que la incidencia de EB está aumentando un 2% por año pero esto puede deberse a una mayor búsqueda y reconocimiento endoscópico. En los Estados Unidos se estima que entre 1,5 y 2 millones de personas tienen EB.⁵⁶ Hay una prevalencia mayor en pacientes caucásicos. En Japón es baja su incidencia. Lo mismo en el resto de Asia.

La prevalencia en Occidente en pacientes sometidos a una endoscopia es del 1,6%; en pacientes con síntomas de ERGE, del 2,3%, y en pacientes sin síntomas del 1,2%.⁵⁷

En pacientes con historia de reflujo crónico, la prevalencia de EB por endoscopia es mayor, y estima-

da entre el 5 y el 15%.⁵⁸ La incidencia se desconoce. En un estudio prospectivo de 6250 pacientes con ERGE y seguimiento en años, el esófago de Barrett fue hallado en el 11% de ellos.⁵⁹

La prevalencia aumenta en pacientes con hernia hiatal, con la edad $-a > edad > EB$ y es mayor en el hombre en una proporción 4,15/1- y en la raza blanca. Además, los familiares de pacientes con Barrett tienen 5 veces más probabilidades de desarrollar un Barrett.^{60, 61}

En nuestro país, en un estudio desarrollado en el Sanatorio Otamendi sobre 3624 endoscopias digestivas altas realizadas entre 1998 y 2001 en pacientes con una edad media de 62 años y un rango de 16 a 89, el hallazgo de Barrett confirmado por biopsias fue del 2,64% y del 8,77% en los pacientes con reflujo.⁶²

En síntesis, los factores de riesgo para padecer esófago de Barrett son: historia de reflujo crónico, ERD, sexo masculino, caucásico, mayores de 50 años, obesidad e historia familiar de Barrett.

Fisiopatología del esófago de Barrett

El EB se produce por reflujo gastroesofágico crónico, especialmente en pacientes que padecen esofagitis severa y reepitelizan en medio ácido. Así ha sido demostrado experimentalmente¹³ y en el seguimiento de pacientes con esofagitis erosiva.¹² Interesante es la publicación de Hamilton que pudo confirmar su desarrollo como consecuencia del reflujo, en el seguimiento de pacientes con esofagogastrectomías y anastomosis intratorácicas del esófago con fundus gástrico (operación de Sweet). En estos pacientes se realizaban anastomosis entre el epitelio glandular gástrico y el epitelio escamoso esofágico, confirmado esto por el estudio histológico efectuado en los márgenes de resección. La mayoría de estos pacientes padecía de RGE posoperatorio y esofagitis, ya que el remanente gástrico se comportaba como una gran hernia hiatal. En el seguimiento de estos enfermos Hamilton observó el desarrollo de metaplasia columnar.⁶³

Los estudios histoquímicos y ultraestructurales permiten suponer que este epitelio metaplásico se originaría en células multipotenciales de la capa basal del epitelio escamoso o de las células de los conductos de las glándulas submucosas.

Parakrama Chandrasoma, profesor de Patología de la *University of Southern California*, ha propuesto una interesante teoría que revolucionó los conceptos histológicos clásicos sobre epitelios que caracterizan a la unión esofagogástrica (UEG). A partir de estudios efectuados en autopsias, en ratones y en cerdos, y en pacientes con estudios endoscópicos-histológicos y con marcadores objetivos de reflujo gastroesofágico (pHmetría de 24 horas), Chandrasoma sostiene que:

a) En niños e individuos normales menores de 20 años, el epitelio escamoso del esófago se conti-

núa directamente con la mucosa gástrica oxíntica (con células parietales), es decir, con epitelio fúndico. UEG = cambio mucoso = epitelio escamoso-epitelio fúndico.

b) En adultos normales, el reflujo "fisiológico" conduciría en un 70% de los casos a la aparición de un segmento de mucosa cardial menor de 1 cm, es decir, epitelio cardial, entre el epitelio fúndico y el epitelio escamoso. UEG = epitelio escamoso-epitelio cardial-epitelio fúndico.

c) En presencia de reflujo patológico, la metaplasia cardial se inflama (carditis) y se produce la secuencia esofagitis-metaplasia cardial-carditis.

En pacientes con *reflujo compensado no progresivo*, la metaplasia cardial es reparada parcialmente por la aparición de células parietales, formando la mucosa cardial-oxíntica (células mucosas + células parietales), que es más resistente a la lesión ácida y no desarrolla metaplasia intestinal.

En los pacientes con *reflujo no compensado progresivo* se produciría un cambio de mucinas neutras a mucinas ácidas en las células columnares (células intermedias), con la aparición consiguiente de células caliciformes y metaplasia intestinal. El concepto es carditis como precursora de metaplasia intestinal.

d) La longitud de la metaplasia cardial guarda estrecha relación con la severidad del reflujo y en segmentos mayores de 3 cm se halla metaplasia intestinal en el 95% de los casos.

e) La inhibición incompleta de la secreción ácida debida al tratamiento médico del reflujo, conducirían a la formación de mutágenos a partir de las sales biliares del contenido duodenogástrico. De esta manera, la metaplasia intestinal potencialmente reversible progresaría a metaplasia intestinal mutagénica-displasia-adenocarcinoma. Así, pues, la carditis se considera una manifestación temprana de la ERGE y precursora de posteriores cambios metaplásicos en presencia de reflujo crónico.⁶⁴

Si bien la carditis puede ser producida por *H. pylori* u otras causas de inflamación, está fuertemente asociada con pruebas objetivas de reflujo como esofagitis, hernia hiatal, exposición de la mucosa esofágica al ácido demostrada por pHmetría y con EEI hipotensivo.⁶⁵ La importancia de la mucosa cardial inflamada radica en que es la única que puede progresar a metaplasia intestinal.

Existe correlación entre la calidad del material refluído y el tipo de metaplasia. Lo que no se sabe aún con certeza es el grado de responsabilidad de cada uno de los componentes del material refluído. Se cree que el reflujo alcalino tiene un papel importante en el desarrollo del EB y de su progresión. Se ha estimado que el riesgo de padecer EB es 5 a 11 veces mayor en pacientes con RGE alcalino. De hecho, puede haber Barrett sin estómago como se ha observado en pacientes posgastrectomía total.

Diagnóstico

Síntomas. Los síntomas no desempeñan un papel importante en el diagnóstico de EB. No solo porque no son diferentes de los que padecen los pacientes con ERGE, sino porque algunos estudios incluso han observado que la incidencia de pirosis es menor en los pacientes con EB que en los pacientes con ERD; en cambio, los pacientes con EB tienen más disfagia.

Videoendoscopia. La endoscopia cumple un papel fundamental en el diagnóstico del esófago de Barrett y muy diferente del que cumple en los otros fenotipos de la ERGE.

El diagnóstico de EB puede sospecharse cuando, durante un estudio endoscópico, se visualiza epitelio asalmonado extendiéndose hacia arriba de la unión esofagogástrica. Para determinar el cardias o la UEG, la mayoría de las publicaciones sobre EB de los últimos 20 años han utilizado como parámetro la extensión proximal de los pliegues gástricos propuesta por los endoscopistas occidentales (Fig. 10).

Los endoscopistas asiáticos, en cambio, utilizan la extensión distal de las finas venas longitudinales de la lámina propia como marca de la UEG. En la Argentina se utilizan los pliegues gástricos como parámetro.

Para unificar criterios de descripción e interpretación se han propuesto varias clasificaciones endoscópicas. La más recomendada y utilizada actualmente es la clasificación de Praga,⁶⁶ que recomienda registrar sistemáticamente en los informes endoscópicos la **Máxima extensión de las lengüetas de la metaplasia** en cm (Praga M) y la **extensión Circunferencial de la metaplasia** (Praga C) (Fig. 11).

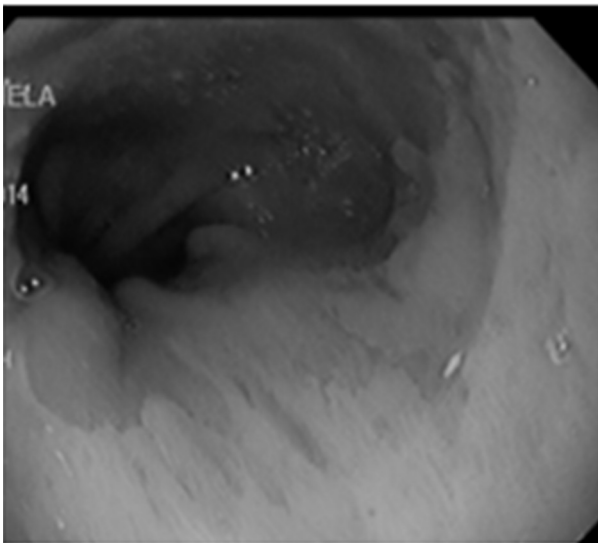


Figura 10. Pliegues gástricos y metaplasia columnar

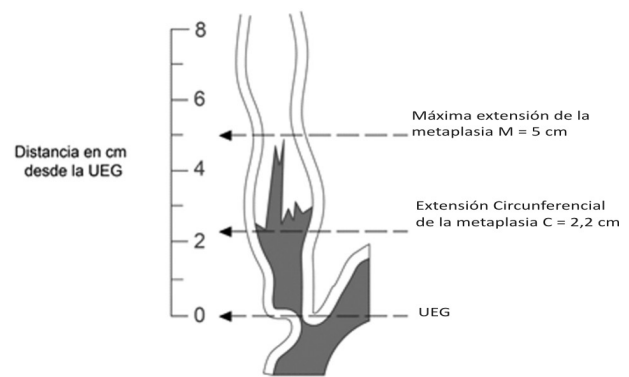


Figura 11. Esquema de la Clasificación de Praga para esófago de Barrett

Si bien esta descripción endoscópica es importante para unificar criterios de clasificación y para el seguimiento, en nuestro país no se ha generalizado su uso en la práctica corriente de la manera esperada. Tal vez esto se deba a que solo se necesita la confirmación de MI en las biopsias para el diagnóstico de EB o tal vez porque en la evaluación de la progresión o regresión no se considera la longitud de la metaplasia, o simplemente a que el problema radique en la necesidad de una mayor dedicación de tiempo para realizar esta descripción.

Otra clasificación ampliamente aceptada en la nomenclatura del esófago de Barrett, y que puede usarse a partir de la Clasificación de Praga, es la que lo caracteriza —de acuerdo con la longitud— en Barrett de segmento corto (SSBE), si es menor de 3 cm, o en Barrett de segmento largo (LSBE), cuando tiene más de 3 cm. Esta clasificación está ampliamente aceptada y es de uso corriente, pero no es tan descriptiva como la de Praga. El SSBE y la metaplasia intestinal en el cardias son 3,5 veces más frecuentes que el LSBE.⁶⁷

En el informe endoscópico se aconseja registrar “sospecha de Barrett” ya que la confirmación es histológica, por lo cual el patólogo cumple un papel fundamental y decisivo en la clasificación histológica del EB y en el diagnóstico de adenocarcinoma. La recomendación de la AGA es que el diagnóstico endoscópico, independientemente de la forma visible, debe ser acompañado de una metodología que permita una segura clasificación de EB en: EB sin displasias, EB con displasias de bajo grado, EB con displasias de alto grado.²⁴

Aun en pacientes con SSBE y mucosa metaplásica de aspecto rosado normal y sin lesiones visibles (elevadas o planas) se han hallado cambios displásicos en el estudio de las biopsias.⁶⁸

En resumen, la visualización de metaplasia columnar en el esófago inferior durante un estudio endoscópico obliga a tomar múltiples biopsias que

permitan clasificarlo histológicamente con seguridad. Se recomienda, si no hay lesión visible, tomar esas biopsias en los 4 cuadrantes de abajo arriba cada 1-2 cm.⁶⁹

Para mejorar o resaltar la visión endoscópica del Barrett con la idea de dirigir mejor las biopsias se puede utilizar la cromoendoscopia. Los colorantes tópicos más utilizados, rociados con aerosol (*spray*) en el esófago por vía endoscópica, son el azul de metileno, el **índigo** carmín para teñir la mucosa metaplásica y el lugol para teñir el epitelio escamoso. El **ácido** acético se emplea con muy buenos resultados no para teñir sino para aumentar el contraste entre ambos epitelios.

Nuevas tecnologías y equipamiento: como las imágenes endoscópicas estándar no permiten establecer un diagnóstico diferencial macroscópico entre epitelio columnar, metaplasia intestinal y/o displasias, un número de nuevas tecnologías y equipamiento endoscópico orientado a mejorar la detección de esófago de Barrett, displasias y/o adenocarcinoma se han desarrollado en los últimos años. Estas tecnologías permiten visualizar mejor la mucosa y la red vascular subepitelial. Las más utilizadas son:

- **Endoscopia de alta resolución (High resolution endoscopy-HRE):** con ella se obtienen imágenes con una resolución de > 850.000 píxeles y permite una fina inspección de la mucosa y sus anomalías. El lavado de la mucosa con **ácido** acético más la HRE ofrece especial ventaja para detectar displasias.

- **Narrow Banding Image (NBI):** se basa en el principio de que la profundidad de penetración de la luz depende de su longitud de onda. Mientras que la luz azul penetra la capa superficial, la luz roja llega a las capas profundas. Los filtros de luz que posibilitan el acople del NBI a la fuente de luz del endoscopio estándar se habilitan o interrumpen manualmente, lo que simplifica su uso durante la endoscopia. Sin necesidad de tinciones vitales se obtiene así una **óptima** visualización del epitelio superficial y de su vascularización. El NBI logra una sensibilidad para lesiones preneoplásicas del 94% y una especificidad del 76%. Los beneficios más reconocidos de este tipo de equipamientos es su utilidad para identificar irregularidades y dirigir las biopsias y la necesidad de un menor número de biopsias para el diagnóstico. Lamentablemente, el costo de este equipamiento hace difícil su disponibilidad y su uso clínico en la práctica diaria. Hoy en día se utilizan casi exclusivamente en centros de investigación.

- **Radiología:** la radiología contrastada por ingesta oral es poco sensible para el diagnóstico de esófago de Barrett y no tiene especificidad. Las estenosis pépticas y las úlceras, actualmente poco frecuentes, son un signo de sospecha de esófago de Barrett. Se ha descrito el patrón reticular de la mucosa observado con la técnica por doble contraste.⁷⁰

En más del 80% de los pacientes con EB se detecta una hernia hiatal.

- **Estudios funcionales. PHmetría. Impedanciometría. Manometría:** los pacientes con EB padecen mayores alteraciones funcionales que los pacientes con ERGE que no tienen EB. Si se comparan los tres fenotipos por los resultados obtenidos en los estudios funcionales, se observa que los pacientes con EB tienen alteraciones más severas que los pacientes con ERD y estos que los pacientes con NERD. Los estudios de pH en los pacientes con EB son patológicos en más del 90% de los casos. Los valores hallados son mayores que en los grupos control y que en los pacientes con esofagitis leve o moderada (grado A o B de Los Ángeles), pero similares a los registrados en pacientes con esofagitis severa (grado C o D de Los Ángeles). Esta exposición aumentada al ácido se debe fundamentalmente a un mayor número de episodios prolongados (> 5 minutos).⁷¹

En los pacientes estudiados con manometría, la prevalencia de un EEI defectuoso es del 90%, mucho mayor que en los pacientes con ERD y más del 80% tiene un trastorno de la motilidad esofágica con amplitudes de onda menores de 30 mm Hg en el esófago distal.⁷²

Esta disminución de la actividad reduce el *clearance* del material refluído y explicaría el mayor número de episodios prolongados registrados en la pHmetría y una mayor severidad del daño en la mucosa.

Los pacientes con ERGE y reflujo duodenogástrico tienen más posibilidades de desarrollar EB que los pacientes que tienen solo reflujo ácido. La mayor prevalencia de reflujo biliar en los pacientes con EB ha sido demostrada y se cree que este ocupa un lugar importante en la génesis del adenocarcinoma. Distintos estudios han demostrado reflujo duodenogástrico en una proporción importante de enfermos con reflujo severo y/o esófago de Barrett. En el 30% de los EB estudiados con bilitec se demostró reflujo alcalino. El reflujo alcalino asociado al ácido es más nocivo.⁷³⁻⁷⁵

Síntesis: los pacientes con EB padecen reflujo gastroesofágico severo. La mayoría de ellos tiene una hernia hiatal, alta exposición del esófago al ácido refluído, un EEI defectuoso, alteraciones de la motilidad esofágica y reflujo alcalino.

Historia natural y riesgo de cáncer

La historia natural del EB es difícil de determinar ya que, por definición, corresponde a la evolución sin tratamiento. De todos modos, sobre la base de la evidencia existente, se considera al EB una complicación del reflujo gastroesofágico severo y es además un signo de alarma por su riesgo para desarrollar adenocarcinoma. Las repercusiones de este diagnóstico están directamente vinculadas al riesgo de progresión hacia el adenocarcinoma de esófago. El EB es un reconocido precursor del adenocarci-

noma de esófago. Se asume que la secuencia más aceptada de esta progresión es: reflujo gastroesofágico crónico-metaplasia cardial-carditis-metaplasia intestinal-displasia de bajo grado-displasia de alto grado-adenocarcinoma.

Sin embargo, hasta hoy algunos pasos de este esquema están todavía insuficientemente explicados. Lo que se desconoce aún es por qué mientras la gran mayoría de los pacientes con ERD cicatriza con epitelio escamoso algunos pacientes desarrollan metaplasia intestinal (A). Indudablemente, la reacción del epitelio esofágico al reflujo no es igual en todos los individuos que padecen ERGE.

Se ha señalado la participación en este proceso de la quinasa extracelular. La actividad proteica ERK ½ y su fosforilación fue investigada con inmunohistoquímica en pacientes con ERGE y LSBE y en pacientes con ERGE no Barrett y en un grupo control con instilación de HCL y sin ella. Los pacientes con ERGE no Barrett tienen niveles más bajos de ERK ½ fosforilada, pero luego de la instilación de HCL la actividad de la ERK1/2 y su fosforilación aumentó significativamente en ellos, pero no así en los pacientes con Barrett ni en el grupo control,⁷⁶ lo cual demuestra que la respuesta de la membrana celular al ácido no es igual en todas las personas.

Dada la evidencia existente sobre la capacidad de las *stem cells* (células pluripotenciales) de diferenciarse hacia un linaje distinto del de su órgano de origen, se han planteado varias teorías sobre su participación en el desarrollo de EB. Estas sostienen básicamente que las células pluripotenciales de la mucosa esofágica o de la cercanía de la mucosa gástrica ante un estímulo determinado podrían diferenciarse hacia células metaplásicas. El estímulo sobre las células pluripotenciales sería la inflamación de la mucosa provocada por reflujo que podrían transformar las *stem cells* en *esófago de Barrett stem cells* con capacidad de transformarse en adenocarcinoma.⁷⁷

La real incidencia de adenocarcinoma en Barrett es difícil de estimar. En las múltiples publicaciones existentes al respecto se observan desviaciones o sesgos por diferentes situaciones clínicas relacionadas con distintas características de la población incluida (edad, sexo, raza, etnia, BMI, etc.) o por distintas características del EB (SSBE, LSBE o inclusión de pacientes con LGD o HGD). Se ha advertido además sobre la disminución de la incidencia de adenocarcinoma con respecto al mayor tamaño de la población estudiada. El adenocarcinoma es más frecuente en hombres de raza blanca y en LSBE.⁷⁸⁻⁸⁰

Shaheen y cols., en un metanálisis que recopiló 27 artículos publicados entre 1966 y 1998, concluyeron que la incidencia de adenocarcinoma en pacientes con EB es de aproximadamente 0,5 pacientes/año con un rango entre 0 y 3%.⁷⁸

A pesar de esta aparente baja incidencia de adenocarcinoma en los pacientes con esófago de Barrett, el adenocarcinoma de esófago es la causa de muerte por cáncer que más ha aumentado su incidencia en las últimas décadas, aún más que la observada en el melanoma, el cáncer de mama y el cáncer de próstata. En un estudio realizado tomando información de la base de datos del SEER (*Surveillance Epidemiology and End Results*) del Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos, se determinó en 1973 una incidencia de adenocarcinoma de esófago de 3,6 casos cada 1.000.000 de habitantes y un aumento progresivo para llegar a la alarmante cifra de 25,6 casos cada 1.000.000 de habitantes en el 2006.⁸¹

¿Qué sucedió desde 1970 a la fecha que transformó al adenocarcinoma de esófago en el cáncer más frecuente del esófago? Este incremento ha sido observado primero en los centros de cirugía esofágica y especialmente en Occidente. En la Argentina también hemos observado esta situación.^{82,83}

El adenocarcinoma está fuertemente relacionado con la metaplasia intestinal. A pesar de ello, no está claro aún por qué algunos pacientes con EB desarrollan displasias (B) y progresan al adenocarcinoma y otros no. Entre los factores de riesgo para adenocarcinoma de esófago descriptos se reconocen: el reflujo crónico, el reflujo duodenogástrico, el esófago de Barrett, la hipergastrinemia, los hábitos de la dieta, la obesidad y las aberraciones moleculares (Tabla 2).

Hay evidencia suficiente de la relación entre la ERGE, el EB y el adenocarcinoma.^{28, 84}

La mucosa esofágica inflamada por los episodios de reflujo crónico es infiltrada por células inflamatorias de distinto tipo (neutrófilos, monocitos, linfocitos). Las citoquinas producidas por estas células y por el epitelio metaplásico desempeñarían un papel importante en la progresión hacia el adenocarcinoma. Se han estudiado distintos tipos de interleuquinas (citoquinas que estimulan la proliferación celular y la resistencia a la apoptosis) y su participación en la progresión del EB. La Il-6 está implicada en la patogénesis de diferentes tumores. Se demostraron niveles

Tabla 2. Barrett y adenocarcinoma. Factores de riesgo aumentado

Sexo masculino
Caucásicos
> 50 años de edad
Reflujo duodenogástrico
LSBE
Ingesta de IBP
Ingesta de antidepresivos con acción sobre el EEI
Óxido nitroso
BMI
Obesidad visceral abdominal
Dieta con grasas saturadas

altos de IL-6 en los pacientes con EB, mayores que los hallados en los pacientes con ERGE no BE y en grupos control. Los estrógenos actúan sobre la supresión de la IL-6, lo cual podría explicar la mayor prevalencia de adenocarcinoma en Barrett en los hombres.⁸⁵ La influencia de la expresión del factor nuclear kappa-B conjuntamente con las citoquinas también ha sido estudiada. Estas últimas se desencadenarían a partir de la inflamación crónica provocada por la repetición de los episodios de reflujo.

Se ha demostrado y advertido sobre la participación del reflujo duodenogástrico en la patogénesis del adenocarcinoma. La prevalencia de reflujo alcalino en pacientes con EB es más alta que en los pacientes no Barrett y llega al 60% de los pacientes con EB bajo tratamiento con IBP.⁸⁶⁻⁸⁸

Es conocida la prevalencia de ERGE y EB en individuos obesos. Estos tienen dos veces más posibilidades de desarrollar EB que los que tienen un BMI normal. El tejido adiposo se considera actualmente como un activo órgano endocrino. La grasa visceral es más activa metabólicamente que la grasa subcutánea. En ellos, el crecimiento desmedido de tejido adiposo lleva a la producción de adipocinas y citoquinas inflamatorias. Las adipocinas influyen en la proliferación y en la apoptosis en EB y adenocarcinoma.⁸⁹

Asimismo se han descrito otros factores nocivos, cuya liberación puede dañar el ADN e inducir mutaciones que promuevan el desarrollo de AC. Recientemente se ha demostrado "in vitro" la importancia del óxido nitroso (ON) en este proceso. El ON puede provocar alteraciones del ADN que promuevan el desarrollo del adenocarcinoma en las células del EB. Los nitratos ingeridos en la dieta, especialmente concentrados en los vegetales por su utilización en la agricultura y concentrados en la saliva, se reducen a nitritos por la flora bucal y se transforman en ON durante el reflujo. El uso prolongado de IBP y la gastritis crónica atrófica son otra fuente de producción de ON ya que pueden causar sobrecrecimiento bacteriano, lo cual produce más ON. Los estrógenos atenuarían el daño tisular de la mucosa esofágica producido por el óxido nitroso; esto podría explicar la mayor incidencia de adenocarcinoma en el sexo masculino.⁹⁰ El mismo efecto tendrían los estrógenos sobre las interleucinas.

Lo cierto es que en algunos pacientes con esófago de Barrett se observan cambios celulares y moleculares (fenotípicos y genotípicos) que llevan al cáncer. Identificar marcadores biológicos que detecten pacientes con riesgo de padecer AC antes de que estos cambios celulares se produzcan es el objetivo de muchas investigaciones. La esperanza está cifrada en la posibilidad de que, una vez definidos los pacientes con EB y riesgo aumentado, se puedan realizar recomendaciones específicas y/o modificar la conducta terapéutica o desarrollar terapias dirigidas (*target therapies*). Lamentablemente, todavía no se dispo-

nen para su uso clínico. Al día de hoy, sobre la base de la evidencia existente, ningún marcador biológico individual o asociado a otros puede ser recomendado.

Las displasias son el marcador de riesgo mejor definido para desarrollar un adenocarcinoma. Los pacientes con EB y displasias de bajo grado (LGD) tienen mayor riesgo para desarrollar adenocarcinoma de esófago que los pacientes con EB sin displasias. Por ello, la AGA recomienda un seguimiento endoscópico cada 3 años para los pacientes sin displasias y de entre 6 y 12 meses para los pacientes con LGD.

Implicaciones del diagnóstico de esófago de Barrett

El impactante aumento de la incidencia del adenocarcinoma de esófago y su relación con el esófago de Barrett plantea a los médicos y a los pacientes una particular exigencia. A los médicos, en primer lugar, los sitúa ante la obligación de lograr una correcta clasificación histológica de los pacientes, en especial en EB con displasias o sin ellas y de indicar luego una conducta terapéutica acorde con el diagnóstico y la clasificación establecida; además se deberá establecer un cronograma de seguimiento periódico.

El diagnóstico de esófago de Barrett tiene un impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes. Los coloca ante la angustia y la preocupación de saber que el EB es una enfermedad preneoplásica. En mi experiencia personal he comprobado esta preocupación debido a la información que generalmente tienen estos pacientes de la enfermedad. La mayoría de los pacientes con diagnóstico de EB consultan por Internet, donde obtienen actualmente profusa información y conocen la relación del esófago de Barrett con el adenocarcinoma del esófago. La principal pregunta que se hacen estos pacientes es: ¿Qué riesgo tengo para desarrollar un cáncer de esófago? A pesar de la relativización clínica actual del riesgo de padecer adenocarcinoma en pacientes con esófago de Barrett, esta preocupación se incrementó, a tal punto que en los Estados Unidos el diagnóstico de EB tiene consecuencias económicas y financieras para los individuos que la padecen, con incrementos en su póliza de seguro.⁹¹

Independientemente de esto y a pesar de los esfuerzos terapéuticos tanto médicos como quirúrgicos, la incidencia del adenocarcinoma de esófago no descendió. ¿A qué se debe esto? Primero, y llamativamente, a que aproximadamente el 40% de los sujetos que tienen adenocarcinoma del esófago no refieren o no tienen historia de síntomas crónicos de ERGE y su primer diagnóstico es cáncer de esófago, lo cual hace difícil su detección y/o prevención. Sí, en cambio, la prevención podría aplicarse a aquellos pacientes que son diagnosticados, los cuales podrían ser periódicamente observados endoscópicamente para pesquisar cambios macroscópicos y/o histológicos.

Seguimiento y vigilancia de los pacientes con esófago de Barrett

¿Se debe realizar vigilancia endoscópica periódica a los pacientes con esófago de Barrett?

Debido al riesgo de padecer AC de los pacientes que padecen un EB, en la década del 80 la *American Society of Gastrointestinal Endoscopy* (ASGE), la *Organisation Internationale d'Etude Statistiques pour les maladies de l'Oesophage* (OESO) y otras sociedades científicas propusieron un seguimiento endoscópico anual con biopsias múltiples y un mapa topográfico del procedimiento, con la intención de detectar cambios macroscópicos, displasias y/o cánceres en estadios tempranos. El objetivo final de esta recomendación fue la detección de progresión hacia LGD, HGD o AC y su diagnóstico en estadio temprano. De esto modo, el AC podría ser prevenido y/o detectado y tratado en estadios curables. La sobrevida de los pacientes con adenocarcinomas detectados en programas de seguimiento es mayor que en los detectados por los síntomas.⁹²⁻⁹⁵

La vigilancia y el seguimiento del EB con biopsias múltiples está basado en:

- El riesgo comprobado de padecer cáncer de los pacientes con EB
- El hallazgo de AC en las biopsias de pacientes con EB sin lesión endoscópica visible
- La posibilidad de detectar progresión
- La posibilidad de detectar lesiones pequeñas
- El mayor número de diagnósticos precoces de AC logrados en programas de seguimiento con esta metodología
- La mejor sobrevida lograda en los pacientes con AC en Barrett con diagnóstico temprano.

La baja estimación actual del riesgo de padecer AC en los pacientes con EB sin displasias, 1/200 pacientes año, motivó ciertas reservas hacia los programas de seguimiento con biopsias anuales en todos los pacientes con EB. Tales reservas están basadas en el trauma psicológico provocado en los pacientes con los programas de seguimiento, ya que someterlos a una endoscopia anual sin displasias demostradas es sobredimensionar en ellos un riesgo de cáncer con los daños psicológicos que esto implica.

En consecuencia, la *American Gastroenterology Association* recomienda la vigilancia endoscópica de los pacientes con EB con los siguientes intervalos de vigilancia: **débil recomendación y moderada calidad de evidencia.**

- Esófago de Barrett sin displasia: 3-5 años

- Esófago de Barrett con displasia de bajo grado: 6-12 meses
- Esófago de Barrett con displasia de alto grado en ausencia de terapias de erradicación: 3 meses

Protocolo de biopsias para programas de vigilancia endoscópica del esófago de Barrett. Recomendaciones y evidencias

- Se recomienda que la vigilancia endoscópica sea realizada con una cuidadosa inspección de toda la mucosa metaplásica usando endoscopia de luz blanca. **Recomendación fuerte-calidad de evidencia moderada.**
- Se recomienda tomar biopsias en los 4 cuadrantes cada 2 cm. **Recomendación fuerte-calidad de evidencia moderada.**
- Se recomienda tomar biopsias de cualquier irregularidad observada en la mucosa y remitirla en frasco separado al patólogo. **Recomendación fuerte-calidad de evidencia moderada.**
- Se recomienda en pacientes con displasia o sospecha de displasia tomar biopsias en los 4 cuadrantes cada 1 cm. **Recomendación fuerte-calidad de evidencia moderada.**

Si bien las recomendaciones de las distintas sociedades científicas se basan en la evidencia hallada, la preponderancia de evidencia deriva prácticamente de estudios retrospectivos pobremente controlados. De todos modos, esta sugiere que la vigilancia endoscópica puede reducir la mortalidad del AC de esófago a través de la detección temprana de cánceres tratables.

En los pacientes con esófago de Barrett y riesgo elevado para adenocarcinoma, la pesquisa debe ser garantizada. **Nivel de evidencia: alto.**

Pesquisa de esófago de Barrett en la población con síntomas de ERGE

Por otro lado, debido a la alta incidencia del adenocarcinoma de esófago observada en las últimas décadas y a su relación con la metaplasia intestinal y con los síntomas de reflujo gastroesofágico, es lógico preguntarse si no se debería pesquisar el Barrett en la población con síntomas de ERGE. Hay muy poca o insuficiente evidencia acerca de los beneficios para recomendar una endoscopia sistemática en la población general con síntomas de reflujo para pesquisar esófago de Barrett si esta no tiene factores de riesgo. **Baja calidad de evidencia.**

REFERENCIAS

- Allison PR, Johnstone AS, Royce GM. Short esophagus with simple peptic ulceration. *J Thorac Surg.* 1943;12:432-57.
- Tileston W. Peptic ulcer of the esophagus. *Am J Med Sci.* 1906; 132:240-65.
- Lyall A. Chronic peptic ulcer of the esophagus: a report of eight cases. *Br J Surg.* 1937;24:534-47.
- Allison PR. Peptic ulcer of the esophagus. *J Thorac Surg.* 1946;15:308-17.
- Barrett NR. Chronic peptic ulcer of the oesophagus and "oesophagitis". *Br J Surg.* 1950;38:175-82.
- Barrett NR. In: Discussion on Hiatus Hernia. *Proc Roy Soc Med.* 1952;45:277-90.
- Allison PR, Johnstone AS. The oesophagus lined with gastric mucous membrane. *Thorax.* 1953;8:87-101.
- Barrett NR. The lower esophagus lined by columnar epithelium. *Surgery.* 1957;41:881-94.
- Moersch RN, Ellis FH, McDonald JR. Pathologic changes occurring in severe reflux esophagitis. *Surg Gynecol Obstet.* 1959;108(4):476-84.
- Goldman MC, Beckman RC. Barrett syndrome. Case report with discussion about concepts of pathogenesis. *Gastroenterology.* 1960;39:104-10.
- Mossberg SM. The columnar-lined esophagus (Barrett syndrome)-an acquired condition? *Gastroenterology.* 1966;50(5):671-6.
- Hayward J. The lower end of the esophagus. *Thorax.* 1961;16:36-41.
- Bremner CG, Lynch VP, Ellis FH Jr. Barrett's esophagus: congenital or acquired? An experimental study of esophageal mucosal regeneration in the dog. *Surgery.* 1970;68(1):209-16.
- Garlock JH. Carcinoma of the esophagus. *Surg Gynec Obstet.* 1942;74:555.
- Haggitt RC, Tryzelaar J, Ellis FH, et al. Adenocarcinoma complicating columnar epithelium-lined (Barrett's) esophagus. *Am J Clin Pathol.* 1978;70:1-5.
- Naef AP, Savary M, Ozzello L. Columnar-lined lower esophagus: an acquired lesion with malignant predisposition: report on 140 cases of Barrett's esophagus with 12 adenocarcinomas. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1975;70:826-34.
- Pauli A, Trier JS, Dalton MD, Camp RC, Loeb P, Goyal RK. The histologic spectrum of Barrett's esophagus. *N Engl J Med.* 1976;295:476-80.
- Skinner DB, Walther BO, Riddell RH, Schmidt H, Iacone C, DeMeester TR. Barrett's Esophagus. Comparison of benign and malignant cases. *Ann Surg.* 1983;198(4):554-65.
- Reid BJ, Weinstein WM. Barrett's and adenocarcinoma. *Annu Rev Med.* 1987;38:477-92.
- Reid BJ. Barrett's Esophagus and Esophageal Adenocarcinoma. *Gastroenterol Clin NA.* 1991;20(4):817-33.
- Spechler SJ, Zeroogian JM, Antonioli DA, Wang HH, Goyal RK. Prevalence of metaplasia at the gastro-oesophageal junction. *Lancet.* 1994;344:1533-6.
- Oberg S, Peters JH, DeMeester TR, Chandrasoma P, Hagen JA, Ireland AP, et al. Inflammation and specialized intestinal metaplasia of cardiac mucosa is a manifestation of gastroesophageal reflux disease. *Ann Surg.* 1997;226(4):522-30.
- Clark GW, Ireland AP, Peters JH, Chandrasoma P, DeMeester TR, Bremner CG. Short-segment Barrett's esophagus: A prevalent complication of gastroesophageal reflux disease with malignant potential. *J Gastrointest Surg.* 1997;1(2):113-22.
- Sampliner RE. Practice guidelines on the diagnosis, surveillance, and therapy of Barrett's esophagus. The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol.* 1998;93(7):1028-32.
- Blot WJ, Devesa SS, Kneller RW, Fraumeni JF Jr. Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *JAMA.* 1991;13;265(10):1287-9.
- Blot WJ, Devesa SS, Fraumeni JF Jr. Continuing climb in rates of esophageal adenocarcinoma: an update. *JAMA.* 1993; 15;270(11):1320.
- Devesa SS, Blot WJ, Fraumeni JF Jr. Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States. *Cancer.* 1998;15;83(10):2049-53.
- Lagergren J, Bergström R, Lindgren A, Nyrén O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 1999;18;340(11):825-31.
- Spechler SJ, Sharma P, Souza RF, Inadomi JM, Shaheen NJ; American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association technical review on the management of Barrett's esophagus. *Gastroenterology.* 2011;140(3):18-52.
- Chandrasoma P, Wickramasinghe K, Ma Y, DeMeester T. Is intestinal metaplasia a necessary precursor lesion for adenocarcinomas of the distal esophagus, gastroesophageal junction and gastric cardia?. *Dis Esoph.* 2007;20(1):36-41.
- Chandrasoma P, Wijetunge S, DeMeester S, Ma Y, Hagen J, Zamis L, DeMeester T. Columnar-lined esophagus without intestinal metaplasia has no proven risk of adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2012;36(1):1-7.
- Takubo K, Aida J, Naomoto Y, et al. Cardiac rather intestinal background in endoscopic resection specimens of minute adenocarcinoma. *Hum Pathol.* 2009; 40(1):65-74.
- Fitzgerald RC, di Pietro M, Ragunath K, Ang Y, Kang JY, Watson P, et al; British Society of Gastroenterology. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. *Gut.* 2014;63(1):7-42.
- Kelty CJ, Gough MD, Van Wyk Q, Stephenson TJ, Ackroid R. Barrett esophagus: intestinal metaplasia is not essential for cancer risk. *Scand J Gastroenterol.* 2007; 42(11):1271-4.
- Liu W, Hahn H, Odze RD, Goyal RK. Metaplastic esophageal columnar epithelium without goblet cells shows DNA content abnormalities similar to goblet cell-containing epithelium. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(4):816-24.
- Hahn H P, Blount P L, Ayub K, et al. Intestinal differentiation in metaplastic, non goblet columnar epithelium in the esophagus. *Am J Surg Pathol.* 2009;33:1006-15.
- Gatenby PA, Ramus JR, Caygill CP, Shepherd NA, Watson A. Relevance of the detection of intestinal metaplasia in non-dysplastic columnar-lined oesophagus. *Scand J Gastroenterol.* 2008;43(5):524-30.
- Oberg S, Johanson J, Werner J, et al. Endoscopic surveillance of columnar lined esophagus: frequency of metaplasia intestinal detection and impact of anti-reflux surgery. *Ann Surg.* 2001;234: 619-26.
- Harrison R, Perry I, Haddadin W, et al. Detection of intestinal metaplasia in Barrett's esophagus: an observational comparator study suggests the need for a minimum of eight biopsies. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:1154-61.
- Odze RD. Barrett esophagus: histology and pathology for the clinicians. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2009; 6:478-90.
- Riddell RH, Goldman H, Ransohoff DF, Appelman HD, Fenoglio CM, Haggitt RC, et al. Dysplasia in inflammatory bowel disease: standardized classification with provisional clinical applications. *Hum Pathol.* 1983;14(11):931-68.
- Odze R D. Diagnosis and grading of dysplasia in Barrett's esophagus. *J Clin Pathol* 2006; 59:1029-38.
- Sclemper RJ, Riddell LH, Kato Y, Borchard F, Cooper HS, et al. The Vienna Classification of gastrointestinal neoplasia. *Gut.* 2000;47:251-5.
- Reid BJ, Haggitt RC, Rubin CE, et al. Observer variation in the diagnosis of dysplasia in Barrett's esophagus. *Hum Pathol.* 1988;19:166-78.
- Levine DS. Management of dysplasia in the columnar-lined esophagus. *Gastroenterol Clin North Am.* 1997;26(3):613-34.
- Patil DT, Goldblum JL, et al. Predictors of adenocarcinoma in esophagectomy specimens based upon analysis of pre-resection biopsies of Barrett's esophagus with at least high-grade dysplasia: a comparison of two systems. *Am J Pathol.* 2012; 36(1):134-41.
- Galipeau PC, Cowan DS, Sánchez CA, Barrett MT, Emond MJ, Levine DS, et al. 17p (p53) allelic losses, 4N (G2/tetraploid) populations, and progression to aneuploidy in Barrett's esophagus. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996;9;93(14):7081-4.
- Neshat K, Sánchez CA, Galipeau PC, Blount PL, Levine DS, Joslyn G, Reid BJ. p53 mutations in Barrett's adenocarcinoma and high-grade dysplasia. *Gastroenterology.* 1994;106(6):1589-95.
- Reid B J, Blount P L, Rubin C E, Levine D S, Rabinovitch P S. Predictors of progression to malignancy in Barrett's esophagus: endoscopic, histologic and flow cytometry follow up of a cohort. *Gastroenterol.* 1992; 102: 1212-9.

50. Reid B J, Levine D S, Longton G, et al. Predictors of progression to cancer in Barrett's esophagus: baseline histology and flow cytometry identify low and risk patients subsets. *Am J Gastroenterol.* 2000; 95:1669-76.
51. Timmer MR, Gorospe EC, Leggett CL, Lutzke L, Krishnadath KK, Wang KK. Predictive biomarkers for Barrett's esophagus: so near and yet so far. *Dis Esophagus.* 2013; 26(6):574-81.
52. Ong CA, Lao-Sirieix P, Fitzgerald R. Biomarkers in Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma: predictors of progression and prognosis. *World J Gastroenterol.* 2010; 7; 16 (45):5669-81.
53. Varghese S, Lao Sirieix P, Fitzgerald R C. Identification and clinical implementation of biomarkers for Barrett's esophagus. *Gastroenterology.* 2012;142 (3):435-41.
54. Fels Elliot DR, Fitzgerald RC. Molecular markers for Barrett's esophagus and its progression to cancer. *Curr Opin Gastroenterol.* 2013;29(4); 437- 45.
55. Cameron AJ. Epidemiology of columnar-lined esophagus and adenocarcinoma. *Gastroenterol Clin North Am.* 1997;26(3):487-94.
56. Sharma P. Clinical practice. Barrett's esophagus. *N Engl J Med.* 2009;24;361(26):2548-56.
57. Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, Johansson SE, Lind T, Bolling-Sternevald E, et al. Prevalence of Barrett's esophagus in the general population: an endoscopic study. *Gastroenterology.* 2005;129(6):1825-31.
58. Westhoff B, Brotze S, Weston A, McElhinney C, Cherian R, Mayo MS, Smith HJ, Sharma P. The frequency of Barrett's esophagus in high-risk patients with chronic GERD. *Gastrointest Endosc.* 2005;61(2):226-31.
59. Kulig M, Nocon M, Vieth M, Leodolter A, Jaspersen D, Labenz J, et al. Risk factors of gastroesophageal reflux disease: methodology and first epidemiological results of the ProGERD study. *J Clin Epidemiol.* 2004;57: 580-9.
60. Cameron AJ. Epidemiology of Barrett's esophagus and adenocarcinoma. *Dis Esoph.* 2002;15:106-8.
61. Van Blankenstein M, Looman CW, Johnston BJ, Caygill CP. Age and sex distribution of the prevalence of Barrett's esophagus found in a primary referral endoscopy center. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(3):568-76.
62. Pardo R, Cenoz MC, Kido N, Giménez Villamil C, Loviscek L. Prevalencia de Esófago de Barrett en un Servicio de Endoscopia. Presentación al Congreso Argentino de Gastroenterología 2002.
63. Hamilton SR, Yardley JH. Regenerative of cardiac type mucosa and acquisition of Barrett mucosa after esophagogastrectomy. *Gastroenterology.* 1977;72: 669-75.
64. Chandrasoma P. Pathophysiology of Barrett's esophagus. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 1997;9(3):270-8.
65. Oberg S, Peters JH, DeMeester TR, Chandrasoma P, Hagen JA, Ireland AP, et al. Inflammation and specialized intestinal metaplasia of cardiac mucosa is a manifestation of gastroesophageal reflux disease. *Ann Surg.* 1997;226(4):522-30.
66. Sharma P, Dent J, Armstrong D, Bergman JJ, Gossner L, Hoshihara Y, et al. The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus: the Prague C & M criteria. *Gastroenterology.* 2006;131(5):1392-9.
67. Hirota WK, Loughney TM, Lazas DJ, Maydonovitch CL, Rholl V, Wong RK. Specialized intestinal metaplasia, dysplasia, and cancer of the esophagus and esophagogastric junction: prevalence and clinical data. *Gastroenterology.* 1999;116(2):277-85.
68. Vieth M, Stolte M. Barrett's mucosa, Barrett's dysplasia and Barrett's carcinoma: diagnostic endoscopy without biopsy-taking does not suffice. *Dis Esophagus.* 2000;13(1):23-7.
69. Giulì R, Savary M, Skinner DB. O.E.S.O. International Prospective Multicenter Study. *Esophagitis and Barrett's Esophagus.* 1988.
70. Vincent ME, Robbins AH. Radiology of Barrett's esophagus. In: Spechler JS, Goyal RK (eds). *Barrett's Esophagus. Pathophysiology, Diagnosis and Management.* Chapter 8; pp. 91-104. New York: Elsevier; 1985.
71. Lord RV, DeMeester SR, Peters JH, Hagen JA, Elyssnia D, Sheth CT, DeMeester TR. Hiatal hernia, lower esophageal sphincter incompetence, and effectiveness of Nissen fundoplication in the spectrum of gastroesophageal reflux disease. *J Gastrointest Surg.* 2009;13(4):602-10.
72. Stein HJ, Hoelt S, DeMeester TR. Functional foregut abnormalities in Barrett's esophagus. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1993;105(1):107-11.
73. Fein M, Ireland AP, Ritter MP, et al. Duodenogastric reflux potentiates the injurious effects of gastroesophageal reflux. *J Gastrointest Surg.* 1997;1:27-33.
74. Kauer WK, Burdiles P, Ireland AP, et al. Does duodenal juice reflux into the esophagus of patients with complicated GERD?. Evaluation of a fiberoptic sensor for bilirubin. *Am J Surg.* 1995;169: 98-103.
75. Vaezi MF, Richter JE. Synergism of acid and duodenogastroesophageal reflux in complicated Barrett's esophagus. *Surgery.* 1995;117: 699-704.
76. Souza RF, Shewmake KL, Shen Y, Ramirez RD, Bullock JS, Hladik CL, et al. Differences in ERK activation in squamous mucosa in patients who have gastroesophageal reflux disease with and without Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(3):551-9.
77. Quante M, Bhagat G, Abrams JA, et al. Bile acid and inflammation activate gastric cardia stem cells in a mouse model of Barrett-like metaplasia. *Cancer Cell.* 2012; 21:36-51.
78. Shaheen NJ, Crosby MA, Bozymski EM, Sandler RS. Is there publication bias in the reporting of cancer risk in Barrett's esophagus?. *Gastroenterology.* 2000;119(2):333-8.
79. Gopal DV, Lieberman DA, Magaret N, Fennerty MB, Sampliner RE, Garewal HS, et al. Risk factors for dysplasia in patients with Barrett's esophagus (BE): results from a multicenter consortium. *Dig Dis Sci.* 2003;48(8):1537-41.
80. Thomas T, Abrams KR, De Caestecker JS, et al. Meta analysis: cancer risk in Barrett's oesophagus. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26:1465-77.
81. Pohl H, Sirovich B, Welch HG. Esophageal adenocarcinoma incidence: are we reaching the peak?. *Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010;19(6):1468-70.
82. Olaciregui JC, Badaloni AE, Loviscek LF, Cenoz MC. Adenocarcinoma primario del esófago. *Diagnóstico clínico e histopatológico . Rev Cirug Española* 1988; XLVI (3):367-71.
83. Loviscek LF, Badaloni A, Cenoz MC, Pardo R, Kido N, Olaciregui JC. Adenocarcinoma arising in Barrett's esophagus. Sixth World Congress of the International Society for Diseases of the Esophagus. *ISDE Abstracts Volumen Book.* 1995;287.
84. Solaymani-Dodaran M, Logan RF, West J, Card T, Coupland C. Risk of oesophageal cancer in Barrett's oesophagus and gastroesophageal reflux. *Gut.* 2004;53(8):1070-4.
85. Dvorak K, Dvorak B. Role of interleukin-6 in Barrett's esophagus pathogenesis. *World J Gastroenterol.* 2013;21;19(15):2307-12.
86. Attwood SE, Smyrk TC, DeMeester TR, Mirvish SS, Stein HJ, Hinder RA. Duodeno-esophageal reflux and the development of esophageal adenocarcinoma in rats. *Surgery.* 1992;111(5):503-10.
87. Sato T, Miwa K, Sahara H, Segawa M, Hattori T. The sequential model of Barrett's esophagus and adenocarcinoma induced by duodeno-esophageal reflux without exogenous carcinogens. *Anticancer Res.* 2002;22(1A):39-44.
88. Todd JA, Basu KK, de Caestecker JS. Normalization of oesophageal pH does not guarantee control of duodenogastro-oesophageal reflux in Barrett's oesophagus. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;15;21(8):969-75.
89. Van de Winkel A, Massl R, Kuipers EJ, Van der Laan LJ, Peppelenbosch MP. Digestive disease week 2011: highlights of clinical and preclinical research on Barrett's esophagus and associated esophageal adenocarcinoma. *Dis Esophagus.* 2013;26(2):130-40.
90. Iijima K, Shimosegawa T. Involvement of luminal nitric oxide in the pathogenesis of the gastroesophageal reflux disease spectrum. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014;29(5):898-905.
91. Shaheen NJ, Dulai GS, Ascher B, Mitchell KL, Schmitz SM. Effect of a new diagnosis of Barrett's esophagus on insurance status. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(3):577-80.
92. Streitz JM Jr, Andrews CW Jr, Ellis FH Jr. Endoscopic surveillance of Barrett's esophagus. Does it help?. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1993;105:383-7.
93. Peters JH, Clark GW, Ireland AP, et al. Outcome of adenocarcinoma arising in Barrett's esophagus in endoscopically surveyed and nonsurveyed patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994; 108:813-21.
94. Fountoulakis A, Zafirellis KD, Dolan K, et al. Effect of surveillance of Barrett's oesophagus on the clinical outcome of oesophageal cancer. *Br J Surg.* 2004; 91:997-1003.
95. Loviscek LF, Pardo R, Kido N, Cenoz MC. ¿Se debe seguir biopsiando a los pacientes con Esófago de Barrett ? *Rev Argent Gastro & Endosc Dig* 2002 (Edición especial); GP-132: 8.

TRATAMIENTO DEL ESÓFAGO DE BARRETT

La importancia clínica del esófago de Barrett (EB) radica en su relación con el adenocarcinoma de esófago. En consecuencia, el tratamiento debe contemplar esta relación.

Se reconocen los siguientes objetivos en el tratamiento del esófago de Barrett:

1. Detener el reflujo
2. Promover la regresión del epitelio metaplásico y/o las displasias
3. Detener la progresión hacia displasias y/o adenocarcinoma
4. ¿Prevenir el adenocarcinoma?

Detener el reflujo

Básicamente, el tratamiento para detener el reflujo gastroesofágico (RGE) en pacientes con EB es el mismo que para los pacientes con enfermedad por reflujo erosiva (ERD): los inhibidores de la bomba de protones (IBP) como tratamiento médico (TM) principal y la funduplicatura laparoscópica (FL) como tratamiento quirúrgico (TQ), con la gran diferencia de que, aun bajo tratamiento, los pacientes con EB necesitan seguimiento periódico con endoscopias y biopsias. Además, como la complicación más temida en los pacientes con EB es precisamente la progresión al adenocarcinoma, detener la inflamación de la mucosa para evitar los cambios regenerativos debe ser un objetivo primordial y un parámetro para evaluar resultados.

Tratamiento médico

La base del TM en EB son los IBP en dosis similares a los otros fenotipos de la ERGE, pero la respuesta observada es menor que en los pacientes con ERD, por lo cual estos pacientes generalmente requieren mayores dosis de IBP.

La esofagitis por reflujo en los pacientes con EB es a menudo severa, especialmente en aquellos con EB largos. Malfertheiner en un estudio prospectivo multicéntrico que incluyó a 6215 pacientes tratados con esomeprazol demostró que es menor el índice de curación de la esofagitis a mayor grado de severidad (Los Ángeles C y D) y que un menor índice de curación, con dosis similares de IBP, se obtiene en pacientes con EB.¹

Esta menor respuesta al tratamiento médico en los pacientes con EB se atribuye a las mayores alteraciones anatómicas y funcionales que padecen: esfínter esofágico inferior (EEI) defectuoso e hipotensivo, mayor prevalencia de trastorno motor asociado, menor *clearance* esofágico y una mayor exposición al material refluído y al reflujo nocturno. Algunas investigaciones incluso han demostrado pHmetría positiva entre el 40 y el 62% de los pacientes con EB bajo tratamiento con IBP, y menor aumento del

pH gástrico en posición supina;²⁻⁵ por ello muchos pacientes son medicados con doble dosis de IBP, una de ellas nocturna.⁶

El tratamiento médico no detiene el RGE y por lo tanto es muy probable que no detenga sus consecuencias. Se ha comprobado desarrollo de EB en pacientes con ERD bajo tratamiento médico.⁷

Esto hace difícil suponer que ese mismo tratamiento pueda ser suficientemente eficaz en pacientes con metaplasia columnar. Aun en el hipotético caso de un tratamiento suficiente con IBP para controlar el pH del material refluído, el reflujo persiste. Se ha demostrado con estudios de pH-IM que bajo IBP el número de episodios de reflujo no se modifica, los que se modifican son los episodios de reflujo que se transforman en episodios de reflujo débilmente ácidos o alcalinos.⁸ El reflujo provoca irritación e inflamación crónica de la mucosa esofágica, dos factores involucrados en la carcinogénesis en distintos tejidos.⁹

La eficacia de los IBP para el control de las regurgitaciones es baja. Si bien los IBP pueden disminuir el volumen de reflujo, este persiste y puede no resolver o, peor aún, estimular la inflamación de la mucosa esofágica.

Hay evidencia suficiente de que el seguimiento y la evaluación de los resultados terapéuticos en los pacientes con esófago de Barrett solo por los síntomas resultan insuficientes. Por ello a los pacientes con EB se les recomienda un seguimiento con endoscopias y biopsias aunque a intervalos variables según su clasificación histológica. El mayor riesgo de desarrollar adenocarcinoma en estos pacientes, estimado en 30 a 125 veces más que en la población normal, sugiere, por lo menos, el control de la inflamación de la mucosa metaplásica y abolir el reflujo.

Es claro que, si bien uno de los objetivos del TM es calmar los síntomas, en el caso de los pacientes con EB el solo control de los síntomas no debe ser el objetivo final del tratamiento, ya que pacientes asintomáticos con persistencia de reflujo y de inflamación en la mucosa tienen riesgo para desarrollar displasias y/o adenocarcinoma.

Tratamiento quirúrgico

La filosofía del tratamiento quirúrgico está basada en que los pacientes que padecen EB tienen mayores alteraciones anatómicas y funcionales, y las indicaciones se sustentan en que la cirugía al corregir dichas alteraciones (reducción de la hernia hiatal [HH] y cierre del hiato), más la funduplicatura, repara la incompetencia del cardias y resuelve la causa del RGE para el reflujo tanto ácido como alcalino. Por lo cual, muchos grupos quirúrgicos sostienen que debería proponerse la cirugía antirreflujo a todos los pacientes con esófago de Barrett.

La cirugía antirreflujo más utilizada en pacientes con Barrett es la funduplicatura por laparoscopia, especialmente de 360° (Nissen). Varios estudios clínicos aleatorizados han demostrado un control del RGE superior con el tratamiento quirúrgico comparado con el TM. La funduplicatura ha demostrado, además, ser segura, eficaz y durable.¹⁰

Sin embargo, se ha señalado que los resultados del TQ en el EB son inferiores a los observados en pacientes con ERGE sin Barrett, aunque este concepto ha sufrido algunas modificaciones a lo largo del tiempo. La percepción de que los resultados de la cirugía antirreflujo son inferiores en los pacientes con EB comparados con los resultados obtenidos en pacientes con ERGE sin EB nació con la descripción de la enfermedad misma y prevaleció hasta las décadas del 80 y del 90 durante las cuales todavía se veían pacientes con esófagos de Barrett complicados con úlceras y/o estenosis esofágicas y mayor prevalencia de esofagitis severas y esófagos acortados. En 1990, Tom DeMeester publica 76 casos de EB y cirugía antirreflujo que demuestran claramente el estado en el cual los cirujanos recibían a los pacientes para tratamiento quirúrgico.¹¹ El 35,5% tenía estenosis, úlceras y/o displasias, el 83% padecía trastornos motores asociados caracterizados por inadecuada contractibilidad y baja amplitud de onda, y solo el 26,3% tenían un EB sin complicaciones. La mejoría sintomática en estos pacientes con cirugía antirreflujo fue del 77%, mucho menor que la observada por el mismo grupo con un Nissen en pacientes sin estenosis y sin trastorno motor asociado.¹²

Por entonces, en algunos centros de referencia, muchos de estos pacientes se operaban por tórax para lograr una mejor disección esofágica en el mediastino^{13,14} y la prevalencia del Collis (alargamiento esofágico) asociado a un mecanismo antirreflujo (Nissen o Belsey) en esas series oscilaba entre el 5-35%, lo cual reflejaba la mayor prevalencia de acortamiento esofágico en los pacientes con EB.¹⁵ En 1991, Fékété publica su experiencia con la diversión duodenal (antrectomía, vagotomía y gastroyeyunostomía en Y de Roux) en esofagitis severas proponiendo para estos casos un enfoque distal diferente del alargamiento esofágico.¹⁶ Es indudable que por entonces los resultados con la funduplicatura en los pacientes con EB no eran los mismos que en los pacientes sin EB y/o sin estenosis. En 1998, Csendes publica 152 casos de EB tratados quirúrgicamente y comunica alta recurrencia de reflujo en el seguimiento alejado; es necesario destacar que el 85% de los pacientes de esa serie no fueron tratados con un Nissen sino con una gastropexia posterior (Hill-Larrain).¹⁷ Basándose en estos alarmantes resultados, el mismo grupo propone en el año 2000 el *switch* duodenal + vagotomía superselectiva asociado a la funduplicatura en los pacientes con EB.^{18, 19}

Las controversias con respecto a los resultados de la cirugía antirreflujo en EB eran frecuentes y la me-

todología empleada para su evaluación, poco clara. Tratando de analizar esta situación, Parrilla en 2003, en un trabajo retrospectivo, analiza 177 casos tratados con un Nissen, 57 Barrett y 120 ERGE no Barrett, todos sin estenosis, con un seguimiento clínico de 5 años y con pHmetría, y no observó diferencias significativas en el control del reflujo y en la recurrencia o recidiva, demostrando que en ausencia de estenosis y/o úlceras los resultados de la funduplicatura en el EB son similares a los de los pacientes con ERGE sin Barrett. Parrilla concluye que la sola presencia de EB sin estenosis no incrementa la recurrencia o recidiva posfunduplicatura de Nissen.²⁰

El mismo Csendes en el año 2009 publicó 125 casos de esófagos de Barrett de segmento corto (SSBE) tratados con *switch* duodenal, con diversión duodenal y con funduplicatura de Nissen laparoscópica y concluye que la funduplicatura laparoscópica para el tratamiento del EB es el tratamiento de elección por ser este procedimiento menos invasivo, lograr muy buenos resultados a largo plazo y pocos efectos colaterales.²¹

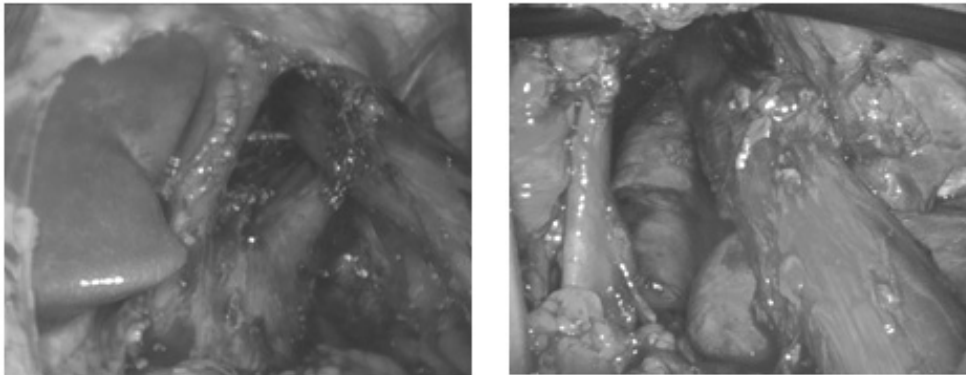
Es claro que los resultados de la cirugía antirreflujo en el EB fueron variando con el tiempo, influenciados por las modificaciones en la definición. A partir de la inclusión, como EB, de todos los pacientes con metaplasia intestinal (MI) en el esófago distal independientemente de la longitud de la metaplasia y la inclusión en las series quirúrgicas de muchos pacientes con SSBE, los resultados observados mejoraron. Los resultados obtenidos con la funduplicatura en pacientes con SSBE son similares a los observados en pacientes sin EB. Además actualmente, con fármacos más eficaces para el control del reflujo ácido, las estenosis y las úlceras esofágicas son muy poco frecuentes y el Nissen por laparoscopia, en consecuencia, es la operación más utilizada para el tratamiento quirúrgico del EB.

Sin embargo, en los pacientes con esófago de Barrett de segmento largo, las recurrencias y recidivas observadas son mayores que en los pacientes no Barrett, por lo cual hay consenso en señalar, en estos casos, la necesidad de una amplia disección mediastinal del esófago para obtener una suficiente longitud de esófago abdominal (Figs. 1 y 2).

Entre las causas atribuidas a una mayor recidiva en pacientes con LSBE se señalan: el acortamiento esofágico por inflamación crónica, la mayor prevalencia de trastornos de la motilidad esofágica y una mayor prevalencia de alteraciones anatómicas y funcionales.

Los resultados quirúrgicos con la funduplicatura por laparoscopia en EB muestran un efectivo y durable control de los síntomas, con un índice de satisfacción de los pacientes mayor del 85%.²²⁻²⁴

Esófago de Barrett. Condición preneoplásica. Debido a su condición preneoplásica, en el EB el tipo de evaluación de los resultados solo por el control



Figuras 1 y 2. Disección amplia del esófago en mediastino por laparoscopia

sintomático del reflujo se considera insuficiente. La evaluación de los resultados debe ser sistematizada con controles histológicos periódicos.

Promover la regresión del epitelio metaplásico y/o las displasias

Se define como regresión el cambio en los hallazgos histológicos de las biopsias de displasias de alto grado (HGD) a displasias de bajo grado (LGD), o a ausencia de displasia o cambio de LGD a MI o de MI especializada a MI incompleta o de MI a la completa desaparición de la MI.²⁵

El acortamiento de la longitud de la metaplasia y/o la aparición de islotes de epitelio escamoso en el epitelio columnar fueron considerados por algunos autores como regresión parcial porque se traducen en una disminución de la superficie total de la metaplasia. Como este tipo de consideración puede tener poca precisión y un importante margen de error, actualmente no se considera la disminución de la longitud de la metaplasia como un parámetro de regresión.

La aparición de islotes de epitelio escamoso en la superficie de la metaplasia no se considera importante porque puede deberse solo a la desaparición de la inflamación de la mucosa, y además se ha observado frecuentemente la persistencia del epitelio metaplásico sumergido por debajo del islote de epitelio escamoso. La regresión, por el contrario, es aceptada cuando hay confirmación histológica de ella. Si bien desde 1980 se han publicado informes sobre la regresión de la metaplasia columnar como consecuencia del tratamiento del RGE, hasta la década del 90 prevalecía el concepto de que la metaplasia columnar era irreversible.

En 1980, Brand describió regresión completa en 4 de 10 pacientes con EB poscirugía antirreflujo. Esta publicación tuvo el valor del impacto de comunicar regresión en Barrett, pero la metodología –biopsias a ciegas con cápsula– ha sido muy cuestionada.²⁶

En 1983, Skinner comunicó la aparición de islotes de epitelio escamoso en áreas metaplásicas poscirugía antirreflujo pero consideró que el Barrett es irreversible. DeMeester en 1990 remarcó que en su serie de casos operados no observó regresión alguna.

Por entonces, se clasificaba la regresión en regresión parcial (disminución en cm o aparición de islotes de epitelio escamoso) y regresión total (desaparición del epitelio metaplásico). Este tipo de evaluación fue abandonada por poco fiable, especialmente a causa de los cambios anatómicos producidos después de la cirugía. En ese entonces, todos los EB incluidos eran por definición ≥ 3 cm (LSBE) y no había un concepto claro de regresión.

Con la aplicación de la nueva definición de Barrett como “*metaplasia intestinal de cualquier longitud en el esófago distal*”, se incluyeron en los protocolos de estudio y tratamiento pacientes con SSBE (< 3 cm). La recomendación de realizar biopsias múltiples cada 2 cm en los cuatro cuadrantes para estudiar histológicamente en profundidad a los pacientes pretratamiento y clasificarlos en EB con displasias o EB sin displasias, direccionó la evaluación de los resultados no solo al control sintomático o del reflujo sino a las modificaciones histológicas observadas en el seguimiento. Así comenzaron las publicaciones señalando la desaparición de las displasias de bajo grado y aun de la MI especialmente en SSBE, cambiando el concepto de que en el esófago de Barrett el epitelio metaplásico no puede ser revertido.

Distintas publicaciones sugieren que existe regresión después de la cirugía antirreflujo. Las primeras comunicaciones a fines de la década del 90 que demostraron la desaparición de la MI del cardias poscirugía antirreflujo fueron luego seguidas de la misma observación especialmente en pacientes con SSBE.^{27,28}

En la década de 2000 fueron comunicadas numerosas observaciones de regresión especialmente de LGD a MI o de MI a desaparición de la metaplasia.^{23,29,30}

La cirugía antirreflujo estimula la regresión histológica. La regresión más frecuentemente observada es de LGD a MI y de MI a no MI. Esta regresión es menos frecuente a mayor longitud de metaplasia y es más propensa a ocurrir en SSBE, HH < 2 cm y en el sexo femenino. En LSBE, la regresión de MI a no MI es muy rara.^{23, 24, 31}

Estos resultados son alentadores y resaltan la importancia de un efectivo control del reflujo en la evolución de la metaplasia y las displasias. Recientemente, Pellegrini comunicó 82 casos de EB y cirugía antirreflujo con seguimiento alejado. En el 71% no se registraron cambios en el epitelio metaplásico. Pero se observó regresión en el 30% de los SSBE y en el 10% de los LSBE. Todas las regresiones de los SSBE fueron de MI a ausencia de MI.³²

La posibilidad de regresión en Barrett con la funduplicatura es mayor que con tratamiento médico.³³ Cuando se comparan ambos tratamientos, la cirugía antirreflujo parece ser más eficaz que los IBP para provocar regresión y para prevenir la progresión.²⁵ En una revisión sistemática, la probabilidad de regresión fue estimada en el 15,4% con funduplicatura y en el 1,9% con tratamiento médico.³⁴

Detener la progresión hacia las displasias y/o adenocarcinoma

Un aspecto importante para considerar en la evaluación del tratamiento del EB es el de la inflamación de la mucosa esofágica y la progresión a displasias o adenocarcinoma (AC).

Se define como progresión del EB al cambio en los hallazgos histológicos de las biopsias de MI a displasias de cualquier tipo o de LGD a HGD o de HGD a AC. El desarrollo de AC también es considerado progresión.

Es evidente que tanto el tratamiento médico como el tratamiento quirúrgico tienen influencia sobre la historia natural de la enfermedad. De hecho, se conoce que los pacientes que demoran 2 o más años en iniciar el TM con IBP después de realizado el diagnóstico de EB tienen 5,6 veces más riesgo de desarrollar LGD que los pacientes que inician el TM con IBP inmediatamente después de hecho el diagnóstico.³⁵ Recientemente Nguyen, en un estudio retrospectivo observacional, sugirió que el tratamiento con IBP en pacientes con EB disminuye la incidencia de HGD y ACE en comparación con los que no los toman.³⁶ En ese estudio la chance de desarrollar HGD o AC fue del 7,4% con IBP y sin IBP, del 14,2%. En un estudio multicéntrico retrospectivo que incluyó a 738 pacientes con EB, con tratamiento y seguimiento, de 7 hospitales del Reino Unido, se investigó la progresión a displasias o adenocarcinoma de esófago. Se incluyeron pacientes tratados con bloqueantes H2, con bloqueantes H2 luego reemplazados por IBP, con IBP solamente o con cirugía antirreflujo. El grupo de

mayor riesgo de desarrollo de HGD o adenocarcinoma fue el grupo medicado con H2. Si bien con H2 hay menor riesgo para HGD o adenocarcinoma que en la población normal, este riesgo es mayor que en los que toman IBP. El grupo con cirugía antirreflujo no desarrolló HGD o adenocarcinoma. A pesar de ello, si bien no se observó desarrollo de HGD y adenocarcinoma en el grupo quirúrgico, esto se estimó como no significativo estadísticamente.³⁷

El seguimiento alejado es decisivo en la evaluación de los resultados clínicos e histológicos del tratamiento. En el año 2003, Pellegrini y cols. en un estudio de 90 pacientes con EB y cirugía antirreflujo con un seguimiento promedio de 30 meses observaron una progresión a HGD y/o AC del 1,5%. Recientemente, ese mismo grupo comunicó 82 casos de EB y cirugía antirreflujo con seguimiento alejado y observó 7% de progresión en 6/82 pacientes, 1/6 de MI a LGD, 4/7 de MI a LGD o HGD y 1/6 de MI a adenocarcinoma.^{23,32}

En distintas publicaciones, la cirugía antirreflujo ha demostrado disminuir el riesgo de progresión comparada con el tratamiento médico, pero sus resultados son controvertidos. Determinar con certeza diferencias entre ambos tratamientos es muy difícil por el bajo índice de progresión que tiene el EB y se necesitarían poblaciones muy grandes en las dos ramas, con seguimiento prolongado, estudios minuciosos, los mismos patólogos, altos costos, etc., que hoy parecen imposibles de realizar. Las variaciones entre las características de las poblaciones comparadas y sus factores de riesgo asociado aumentan aún más esta dificultad. Recientemente, un estudio multicéntrico prospectivo que incluyó a 713 pacientes con EB de ≥ 2 cm y diagnóstico histológico de EB sin displasias y seguimiento a 4 años determinó que los factores de riesgo para desarrollar HGD o adenocarcinomas son: un EB de ≥ 10 años de evolución, LSBE, LGD y la presencia de esofagitis.³⁸ El riesgo de cáncer se incrementa por cada cm de metaplasia.³⁹

Son muy escasos los estudios comparativos aleatorizados controlados (RCT) que se han publicado. La mayoría de las publicaciones son series de casos con los resultados obtenidos a partir de un solo tipo de tratamiento. De todos modos, se ha descrito que la incidencia de displasias en pacientes bajo tratamiento médico es mayor que la observada con el tratamiento quirúrgico, lo mismo para la incidencia de adenocarcinoma. En una revisión sistemática de la literatura que incluyó solo las publicaciones de EB con diagnóstico por MI, en pacientes con tratamiento médico y/o cirugía antirreflujo, con seguimiento > de 12 meses e informe de progresión y/o adenocarcinoma, se recopilaron 1696 pacientes: 700 con TM y 996 con funduplicatura. Esos pacientes estaban incluidos en trabajos con tres tipos de diseño diferente, estudios RCT, estudios de cohorte y series de casos. Veinte sobre veinticinco trabajos que cumplían

los criterios de inclusión fueron series de casos y solo 1/25 era un estudio controlado aleatorizado. Los autores, empleando métodos epidemiológicos, analizaron y demostraron que la incidencia mediana (global) de adenocarcinoma es menor en el grupo con tratamiento quirúrgico ($2,6 \times 1000$ pacientes/año vs. $6,3 \times 1000$ pacientes/año). Cuando el análisis se realizó comparando el tipo de diseño del trabajo en RCT + estudios de cohorte vs. estudios no controlados (serie de casos), la incidencia de adenocarcinoma también fue menor –aunque no significativa– en el grupo quirúrgico comparada con el tratamiento médico ($4,8 \times 1000$ pacientes/año vs. $6,5 \times 1000$ pacientes/año). Lo mismo se observó calculando la probabilidad de progresión, aunque aquí las diferencias a favor del tratamiento quirúrgico fueron mayores, 9,5 % en estudios controlados para el tratamiento médico vs. 3,6 % con funduplicatura.³⁴

Tal vez este menor efecto del TM sobre la metaplasia, así como la mayor progresión observada en pacientes con TM en distintas publicaciones, se deba al papel que desempeña el reflujo débilmente ácido o no ácido en la mucosa esofágica en forma crónica, el cual aún se desconoce.

¿Prevención del adenocarcinoma?

Como prevención del adenocarcinoma se entiende la adopción de medidas que eviten el desarrollo del adenocarcinoma. En definitiva, el objetivo final y el anhelo de todos los tratamientos en el EB es prevenir el adenocarcinoma. Como ya fue señalado, curiosamente la incidencia del adenocarcinoma de esófago se ha incrementado en un 350% desde 1970.⁴⁰

Las teorías⁴¹ que podrían explicar el desarrollo del ACE son las siguientes:

- a) Que el paciente tenga una predisposición genética que no se puede detener con nada. Si bien esto es probable, no ha sido demostrada aún y no hay evidencia alguna.
- b) Que el desarrollo del adenocarcinoma de esófago se deba a un factor cancerígeno que circule por la sangre de los pacientes y que actúe sobre la mucosa del esófago desencadenando cambios proliferativos. Poco probable, no ha sido demostrada aún y no hay evidencia alguna.
- c) Que el adenocarcinoma se desarrolle por la inflamación de la mucosa esofágica producida por la ERGE.

Las mayores evidencias existentes señalan que la etiología más reconocida en el desarrollo de adenocarcinoma de esófago o de cardias es la ERGE. Síntomas y antecedentes de reflujo gastroesofágico fueron significativamente asociados con el adenocarcinoma de esófago (Odds ratio [OR] 5,5, 95%, IC 1,2-24-8) y con el adenocarcinoma de la unión esofagogástrica (OR 13,0, 95%, IC 1,7-99,3).^{42,43}

El EB es un paso intermedio necesario entre la ERGE y el cáncer. Como ya se señaló, la importancia clínica del EB es que refleja un RGE crónico y fundamentalmente que predispone al adenocarcinoma de esófago. Esto permite razonar que sería posible evitar el cáncer suprimiendo el RGE.

Inhibidores de la bomba de protones como quimioprevención

Como quimioprevención se define la utilización de agentes farmacológicos que previenen el cáncer. Se ha demostrado en sistemas modelo *ex vivo* e *in vitro* que el ácido daña el ADN e induce cambios proliferativos y efectos antiapoptosis.⁴⁴ En consecuencia y por consiguiente, la inhibición del ácido gástrico debería ser beneficiosa. Varios estudios observacionales han hallado una correlación inversa entre el uso prolongado de IBP y la incidencia de displasias y/o ACE en pacientes con EB.⁴⁵

Lamentablemente, los estudios clínicos prospectivos no han demostrado aún que la terapia con IBP puede prevenir el desarrollo de displasias y su progresión en el EB. En un estudio realizado en 344 pacientes con EB sin displasias y tratados con IBP, con un seguimiento promedio de 7,6 años, la probabilidad de progresión a displasias o adenocarcinoma de esófago fue del 7,4%.³⁶

La evidencia existente, que sostiene una potente supresión ácida con IBP como estrategia de quimioprevención en pacientes con EB, es en gran parte indirecta.

Aun en el hipotético caso de que con IBP se normalice permanentemente el reflujo ácido, está demostrado por estudios realizados con pH-IM que el número de episodios de reflujo no se modifica, por lo cual el reflujo de bilis u otros agentes nocivos contenidos en el material refluído podrían contribuir al desarrollo de AC en pacientes bajo TM. Se ha señalado la mayor prevalencia de AC en pacientes con síntomas de reflujo y en los que toman IBP.^{42, 46} La terapia con IBP tiene también efectos que podrían promover el desarrollo de cáncer en pacientes con EB. La gastrina es una hormona que incrementa la proliferación en el epitelio del EB. El uso prolongado de IBP está frecuentemente asociado a un incremento en los niveles de gastrina en sangre. Los IBP no eliminan el RGE ni tampoco eliminan totalmente el ácido, sino que transforman los episodios de reflujo ácido en débilmente ácido que, junto al reflujo de bilis, potencia el efecto dañino sobre el epitelio columnar. La colonización bacteriana del estómago como consecuencia de la inhibición de la secreción ácida ha sido también señalada como probable promotora del desarrollo de adenocarcinoma en Barrett. Otros estudios en este sentido han hallado una considerable asociación entre adenocarcinoma de esófago y el uso de IBP. García Rodríguez y cols.

hallaron que pacientes que han sido tratados con supresión ácida por alguna dolencia esofágica como la ERGE tienen un incremento significativo del riesgo para desarrollar un adenocarcinoma de esófago (OR, 5,42; 95%, CI, 3,13-9,39).⁴⁶ De hecho, la gran mayoría de los pacientes con ERGE se tratan con IBP, solo unos pocos se operan. Aun con el desarrollo, en las últimas dos décadas, de IBP cada vez más potentes, la incidencia de adenocarcinoma no descendió. A pesar de ello, especialmente por su acción sobre el ácido, se considera que el tratamiento médico de la ERGE con IBP tiene un cierto efecto en la prevención del adenocarcinoma asociado a ERGE.⁴⁷

Otros fármacos como quimioprevención en Barrett

Se ha sugerido el uso de aspirinas o antiinflamatorios no esteroides (AINE) como quimioprevención en Barrett,⁴⁸ pero aún faltan estudios para alcanzar conclusiones definitivas. Por ello, se sugiere no recomendar el uso de aspirina solo para prevenir el adenocarcinoma en Barrett en ausencia de otras indicaciones.

Algunas investigaciones han sugerido que distintos biomarcadores solos o asociados podrían tener un papel en la identificación de aquellos pacientes con EB que se beneficiarían con una terapia de quimioprevención. Actualmente, el uso de biomarcadores no está recomendado para la práctica clínica.⁴⁷

La cirugía antirreflujo como prevención del adenocarcinoma

El razonamiento, etiológico-terapéutico, desde el punto de vista de la cirugía es el siguiente: el adenocarcinoma es consecuencia del reflujo gastroesofágico. La relación de la ERGE con el esófago de Barrett y con el adenocarcinoma de esófago está comprobada. Si no se detiene el reflujo se tienen menos probabilidades de resolver la inflamación en el tejido metaplásico y/o de detener su progresión hacia displasias y/o adenocarcinoma. El ácido en contacto con la mucosa produce alteraciones del ADN de las células, estimula la proliferación y disminuye la apoptosis.^{44,49} El reflujo alcalino o duodenogástrico está relacionado con el adenocarcinoma de esófago.

Establecida la estrecha relación entre ERGE y adenocarcinoma, conociendo las limitaciones del tratamiento médico para abolir el RGE y dado que la funduplicatura es el único tratamiento disponible que puede detener efectivamente el reflujo del contenido del estómago hacia el esófago, independientemente de su composición, se podría inferir que la abolición del RGE con la funduplicatura podría detener la progresión al cáncer.^{33,50}

Por todas estas razones es que se ha propuesto la funduplicatura como un tratamiento más eficaz que

el TM para eliminar el RGE y, en consecuencia, para prevenir el cáncer en el EB.

Sobre la base de diferentes investigaciones, se propone que la fisiopatología del adenocarcinoma en EB sería la siguiente (fue explicado en el apartado anterior): reflujo gastroesofágico crónico - metaplasia cardial - carditis - metaplasia intestinal - displasia de bajo grado - displasia de alto grado - adenocarcinoma."

La teoría endoluminal. Según Chandrasoma, se podría razonar que en el contenido del reflujo hay uno o varios factores (agentes carcinógenos) que en contacto con la mucosa esofágica desencadenan un proceso que finaliza en el adenocarcinoma. El contacto del material refluído con la MI es el mayor riesgo para desarrollar adenocarcinoma. La funduplicatura al corregir la causa (HH + hiato + incontinencia del cardias) que provocó el inicio de la secuencia y detener el reflujo (ácido, alcalino o duodenogástrico) y evitar la inflamación de la mucosa, principal causa de alteraciones histológicas, podría detener el proceso de carcinogénesis en los pacientes con EB, siempre y cuando la funduplicatura se realizara antes de que se desarrollen cambios celulares irreversibles en la mucosa metaplásica. Para Chandrasoma, la "target cell" del adenocarcinoma es la proliferación celular en la metaplasia intestinal.⁵¹

En consecuencia, siguiendo este razonamiento, los pacientes con Barrett y funduplicatura tendrían menos posibilidades de desarrollar adenocarcinoma en Barrett que los pacientes sin tratamiento y/o con tratamiento con IBP.

La cirugía antirreflujo (CAR) reduce la expresión de genes potencialmente involucrados en la progresión del EB al adenocarcinoma bajándolos a los niveles observados en el grupo de control sin ERGE.^{52,53} Esto permitiría comprender un poco mejor por qué la CAR puede tener un papel protector en contra de la progresión del EB al adenocarcinoma. Además, la cirugía antirreflujo efectiva estimula la regresión de las LGD y aun de la MI en los SSBE y controla la progresión en mayor medida que el TM.

Sin embargo, a pesar de lo atractivo y de la lógica en el razonamiento de estas hipótesis, se han observado adenocarcinomas desarrollados posfunduplicatura, lo cual ha puesto en duda la capacidad de la funduplicatura para prevenir el cáncer.

Un factor que podría explicar el desarrollo de AC posfunduplicatura es la posibilidad de que las alteraciones celulares y genéticas que llevan al desarrollo de displasias y adenocarcinoma ya se hayan desencadenado antes de la cirugía antirreflujo. Se ha estimado que el tiempo entre LGD y ACE es de 6 años, por lo cual los cánceres detectados en los primeros años posteriores a la cirugía antirreflujo, probablemente no representen una progresión de la enfermedad poscirugía sino más bien una falla o una imposibilidad en la detección de dichas altera-

ciones previamente a la cirugía. En una interesante revisión bibliográfica se recolectaron 346 casos de funduplicatura en EB con seguimiento posoperatorio. Se informaron 19 cánceres (5,49%), 11/19 se habían detectado en los 3 años subsiguientes a la cirugía, 15/19 entre los 5 años y solo 4/19 entre los 5 y los 10 años. Todos tenían recurrencia de síntomas y estudios de pH patológicos.⁵⁴

En la mayoría de las publicaciones acerca de adenocarcinoma de esófago posfunduplicatura observados más de 5 años después de la cirugía, se comprobó recurrencia o persistencia de reflujo. En un interesante estudio sueco se analizó la persistencia o recurrencia de reflujo poscirugía antirreflujo en pacientes con adenocarcinoma y se llegó a la conclusión de que los pacientes con adenocarcinoma poscirugía antirreflujo tenían reflujo posoperatorio con mayor prevalencia que en el grupo control.⁵⁵ La cirugía antirreflujo poco eficaz podría ser un factor de riesgo para desarrollar adenocarcinoma en pacientes con EB.^{54,55}

Corey en un metanálisis en el cual se incluyeron publicaciones con EB y cirugía antirreflujo y EB con tratamiento médico, no halló evidencia de que la cirugía antirreflujo reduzca el riesgo para desarrollar adenocarcinoma en los pacientes con EB.⁵⁶ Otras publicaciones advierten de igual manera. Es importante destacar que los pacientes de la rama quirúrgica tienen reflujo más severo, por lo cual les fue indicada la cirugía; sin embargo y a pesar de ello, en estos estudios la incidencia de adenocarcinomas fue menor en la rama quirúrgica comparada con la rama de TM, aunque no estadísticamente significativa.

Podríamos concluir así que, al día de hoy, ni el TM ni la funduplicatura pueden evitar la progresión, pero esta se observa en menor medida en los pacientes con funduplicatura. La eficacia del TQ parecería ser superior a la del TM en el control de la progresión, especialmente en los LSBE, y estimula la regresión aun de la MI, especialmente en los SSBE.

Indudablemente, otros factores independientes del reflujo y del tratamiento intervienen en el desarrollo del adenocarcinoma en EB. En caucásicos, los índices de incidencia/prevalencia de ERGE según sexo es 1:1. Para el desarrollo de EB es de 1:1 a 4:1. Pero llamativamente la relación adenocarcinoma de esófago hombre/mujer es de 10:1.^{57,58}

Lamentablemente hoy tampoco se dispone en la práctica clínica de biomarcadores lo suficientemente específicos y sensibles como para determinar qué pacientes con EB van a desarrollar un adenocarcinoma o qué pacientes ya tienen, al momento del diagnóstico, cambios genéticos irreversibles ante cualquier tratamiento.

De todos modos, independientemente de la prevención o no del adenocarcinoma con el tratamiento, el EB es una complicación de la ERGE en pacientes con alta prevalencia de alteraciones anatómicas y

funcionales, que responden parcialmente al TM y a quienes la funduplicatura les ofrece un mayor control del RGE, mayor probabilidad de regresión y una menor posibilidad de progresión.

Lo cierto es que las controversias con respecto al tratamiento del EB persisten y, si bien existen diferencias entre ambos tratamientos, con una tendencia favorable hacia la cirugía, estas no son estadísticamente significativas. Ante esta falta de evidencia determinante o concluyente en algunos puntos, las *Guidelines* de distintas sociedades y asociaciones aconsejan no recomendar la cirugía antirreflujo como prevención del adenocarcinoma en pacientes con esófago de Barrett.

De todos modos, llaman la atención algunas conclusiones incluidas en estas Guías de manejo clínico que parecen estar influenciadas por las perspectivas de los pares nucleados en ellas. Para la *American Gastroenterological Association (AGA)*, entidad de fuerte influencia: *No hay una evidencia convincente que indique que la cirugía antirreflujo es más eficaz que el tratamiento médico para prevenir el cáncer en el esófago de Barrett. Nosotros concluimos que la cirugía antirreflujo no debe ser recomendada con el argumento de que el procedimiento previene el cáncer de esófago.*

Pero al referirse a los IBP por su efecto quimiopreventivo, llamativamente sostiene: *Evidencia circunstancial disponible sostiene el uso de IBP como una estrategia de quimiopreención en pacientes con esófago de Barrett.*⁴⁷

De modo tal que, para estas sociedades, las indicaciones de cirugía antirreflujo en pacientes con EB no difieren de las indicaciones de cirugía antirreflujo en pacientes no EB, con la excepción de la obligatoriedad de seguimiento para pesquisar progresión. Para los cirujanos, el esófago de Barrett es una complicación de la ERGE por reflujo severo, con riesgo aumentado para desarrollar adenocarcinoma, en quienes el reflujo es más eficazmente controlado mediante una funduplicatura laparoscópica, la cual es muy bien tolerada.

Tratamiento del esófago de Barrett con displasias

Un problema diferente desde el punto de vista diagnóstico y terapéutico se plantea ante los pacientes clasificados como EB con displasias. La historia natural de la displasia no es bien conocida, pero el riesgo de cáncer aumenta con el diagnóstico de LGD o HGD, por lo cual el diagnóstico de displasias tiene serias implicancias en la vida y la salud del paciente.

Por ello se recomienda un seguimiento endoscópico con biopsias cada 6-12 meses en pacientes con LGD y cada 3 meses en el caso de HGD.

Esófago de Barrett con displasia de bajo grado (EB-LGD). El diagnóstico, el pronóstico y el tratamiento de LGD son por demás controvertidos. Las LGD

tienden a ser sobrediagnosticadas por los patólogos, especialmente en las biopsias realizadas durante el primer estudio endoscópico, cuando la inflamación de la mucosa suele estar presente. Además, respecto de las LGD existe una gran variabilidad entre observadores. Esta situación ha sido documentada durante distintos ensayos clínicos en los cuales patólogos con experiencia revisaron las biopsias con diagnóstico de displasia de bajo grado. Esas revisiones histológicas realizadas por patólogos expertos tienen muy baja concordancia.⁵⁹

En una revisión diagnóstica realizada en Holanda, 147 diagnósticos de EB con LGD realizados en 6 hospitales de Amsterdam, fueron revisados por el *Barrett's Advisory Committee of the Comprehensive Cancer Centre Amsterdam* con dos patólogos expertos. Esta revisión arrojó los siguientes diagnósticos:

110/147 (74,8%) esófago de Barrett sin displasias; 14/147 (9,5%) indefinido para displasia; 1/147 (0,7%) displasia de alto grado. Solo en 22/147 (15%), los patólogos expertos confirmaron el diagnóstico de displasia de bajo grado.⁶⁰

Por ello se recomienda: "El diagnóstico de displasia en EB debe ser confirmado por lo menos por un patólogo adicional, preferentemente uno que sea experto en histopatología esofágica". **Fuerte recomendación-Moderada calidad de evidencia.**

La historia natural de la LGD es por lo menos confusa o enigmática. La LGD puede progresar a HGD o adenocarcinoma o evolucionar con regresión o desaparecer. De acuerdo con lo observado en distintas publicaciones, la posibilidad de progresión de la LGD a HGD o a AC oscila entre el 0,5 y el 13,4% por paciente/año, dependiendo del rigor del patólogo para confirmar el diagnóstico de displasia. El riesgo para desarrollar adenocarcinoma de esófago es 6 veces mayor en los pacientes con LGD que en los EB sin displasias. Se ha estimado que el riesgo de desarrollar cáncer en pacientes con EB con LGD oscila entre el 2,1 y el 7,5%.⁶¹ Pero, cuando la confirmación diagnóstica se realiza por más de un patólogo experto, el riesgo de desarrollar displasias de alto grado o adenocarcinoma es del 47%.⁶²

Srivastava, en un minucioso estudio retrospectivo de las biopsias obtenidas en 77 pacientes con EB + displasias, informó acerca de 44 pacientes que habían progresado a adenocarcinoma y 33 que no progresaron. Esto demuestra que el 57% de los pacientes con LGD o HGD progresó a adenocarcinoma. En la publicación se demostró una importante relación entre el número de criptas con LGD y el riesgo de adenocarcinoma: cuantas más criptas con LGD más riesgo de adenocarcinoma. Aquellos pacientes con LGD y HGD en varios niveles tienen riesgo de desarrollar adenocarcinoma en 1 o 2 años.⁶³ Hay evidencia suficiente para considerar que el esófago de Barrett debe ser tratado y controlado por un

equipo multidisciplinario que incluya un patólogo experto en histología del esófago.

La LGD, como ya se explicó en este relato, puede sufrir regresión con tratamiento médico o quirúrgico. De todos modos, se ha expresado cierto escepticismo con respecto a la regresión de las displasias. Para Chandrasoma las displasias, "por definición: una transformación neoplásica", teóricamente no regresan. Las regresiones observadas podrían deberse más a un error diagnóstico por inflamación (falso positivo) que a regresión. Este error puede producirse debido a una mala interpretación citológica de un cambio inflamatorio o a un número insuficiente de biopsias en los controles o a la resección del foco con las biopsias. Estos cuestionamientos se plantean especialmente con respecto a las displasias de bajo grado y tienen que ver también con la variabilidad de interpretación entre observadores. En las displasias de alto grado esta variabilidad disminuye porque los cambios son más firmes y difíciles de revertir.⁶⁴

Se ha estimado que entre el 66 y el 75% de los pacientes diagnosticados como LGD no pueden confirmar el diagnóstico en la siguiente endoscopia. Esto ha llevado a describir la naturaleza transitoria o fugaz de las LGD (*Transient nature*), que aparecen y desaparecen en los diferentes controles.^{65,66}

En conclusión, como las displasias son poco frecuentes y los patólogos con experiencia en displasias en esófago de Barrett también, ante un diagnóstico de displasia en esófago de Barrett, por su impacto y las implicaciones que tiene para el paciente (ánimicas, terapéuticas y aun económicas), es aconsejable la derivación a un centro con especialistas con experiencia para su atención. **Fuerte recomendación.**

Esófago de Barrett con displasias de alto grado (EB-HGD). El riesgo de cáncer se incrementa aún más con el diagnóstico de HGD. Se recomienda fuertemente confirmar el diagnóstico de HGD con más de un patólogo de experiencia. En el diagnóstico de HGD existe mayor consenso entre observadores, que alcanza un acuerdo en el 85% de los casos.

La progresión de HGD a adenocarcinoma publicada es variable y depende de la población estudiada y del método utilizado. Los pacientes con HGD tienen un riesgo aumentado de progresar a adenocarcinoma comparado con el riesgo de los pacientes con EB sin displasias: 30-55% en 8 años. En estudios con seguimiento de pacientes con HGD, la frecuencia de adenocarcinoma oscila entre el 2 y el 13%. En un reciente metanálisis realizado sobre múltiples trabajos históricos se informó un riesgo global de progresión de HGD al cáncer en un 6% paciente/año.⁶⁷ Reid en un seguimiento estricto con biopsias y citometría de flujo observó una progresión de HGD a ACE en el 61% de los pacientes a los 5 años.⁶⁸

Ante un diagnóstico de HGD es importante descartar la presencia de un adenocarcinoma oculto. Los pacientes con lesiones endoscópicas visibles tienen

mayores chances de desarrollar un cáncer que los pacientes que no las tienen. Por ello se deben biopsiar todas las lesiones visibles. Pero se han detectado cánceres ocultos aun en pacientes con diagnóstico de HGD sin lesiones visibles y realizados por patólogos expertos. En un análisis de 35 casos de HGD sin lesiones visibles tratados con esofagectomía se encontró un adenocarcinoma oculto en el 29% de los casos (10/35): 4 eran intramucosos, 5 submucosos y el restante tomaba la muscular y tenía un ganglio positivo (T2 N1).⁶⁹

Tratamiento del esófago de Barrett con displasias

Actualmente para el EB con displasias se proponen los siguientes tratamientos:

- Tratamiento médico y seguimiento
- Cirugía antirreflujo y seguimiento
- Tratamiento endoscópico
- Esofagectomía

Tratamiento médico y cirugía antirreflujo. Seguimiento

Tanto el TM médico como el TQ han demostrado su eficacia para el tratamiento del EB con LGD. Pero la eficacia para provocar regresión de LGD a MI sin displasias y aun de MI a no MI, es mayor con la cirugía antirreflujo.

Sin embargo, hasta el momento no se ha podido comprobar que el tratamiento médico impida el desarrollo del cáncer en los pacientes con EB y se han descrito adenocarcinomas desarrollados en pacientes con funduplicatura. La persistencia de la metaplasia intestinal en el esófago postratamiento ha sido reconocida como el factor de riesgo más importante para el desarrollo del adenocarcinoma. Los cambios genéticos desarrollados en el tejido metaplásico antes o durante el tratamiento como camino irreversible hacia el adenocarcinoma han sido señalados como un factor no modificable con las terapéuticas tradicionales. Es así como surge un nuevo enfoque terapéutico: la erradicación completa de la mucosa metaplásica con el objetivo de lograr lo que el tratamiento médico y/o quirúrgico no han podido: evitar o prevenir el desarrollo de adenocarcinoma.

La erradicación de la mucosa metaplásica como una alternativa directa para eliminar el riesgo de progresión al cáncer surge como una opción terapéutica más conservadora y con menos morbilidad y mortalidad que la esofagectomía, especialmente en los casos con displasia de alto grado.

Distintos métodos endoscópicos de ablación, erradicación o resección de la mucosa metaplásica se han desarrollarlo en los últimos 20 años. Actualmente existen series importantes de pacientes con EB y displasias tratados con estos procedimientos.

Tratamiento endoscópico

El principal objetivo de las terapias de erradicación endoscópica para los pacientes con EB y displasias es eliminar en forma permanente las lesiones displásicas y toda la metaplasia intestinal en la cual se puedan desarrollar futuras lesiones. El segundo objetivo es lograr una cicatrización completa con epitelio escamoso normal sin islotes de metaplasia enterrados bajo epitelio escamoso. Los métodos más utilizados actualmente son:

- a. Resección (EMR-endoscopic mucosal resection)
- b. Ablación con radiofrecuencia (RFA) (HALO360-HALO90)
- c. Terapia fotodinámica (PDT)

Las conductas más comúnmente empleadas son la EMR para la resección de las lesiones visibles y su estudio histológico y la erradicación de toda la mucosa metaplásica con la RFA para evitar las recidivas. Numerosas evidencias de la eficacia de estos procedimientos han surgido rápidamente en la última década. **Calidad de evidencia: moderada.**

Resección endoscópica

La EMR (*endoscopic mucosal resection*) es un procedimiento endoscópico diagnóstico y terapéutico de valor, que además sirve para estadificar al permitir el análisis histopatológico de la mucosa resecada. Este procedimiento se halla especialmente indicado en pacientes con EB y displasias asociadas a irregularidades de la mucosa (lesiones elevadas y/o planas) visibles endoscópicamente.

Ablación endoscópica

1. La fotodinamia (PDT)

La terapia fotodinámica comienza con una inyección intravenosa de una droga llamada fotofrina. Dos días después se realiza una endoscopia. Se debe insertar una luz especial a través de una fibra óptica para iluminar el área afectada con una luz roja. La luz roja proviene de un láser de baja potencia y activa el fármaco dentro del tejido afectado con el fin de destruir, de manera selectiva, el segmento del esófago de Barrett. La necesidad de aplicar otra fototerapia depende del modo en que reacciona el esófago. Se debe reevaluar al paciente cada 6 o 12 meses después de recibir el tratamiento.⁷⁰

Una nueva endoscopia con biopsias se deberá realizar para su estudio histológico y, de acuerdo con sus resultados, se evaluará la necesidad de repetir el procedimiento.

Aunque la RFA vs. la PDT no han sido comparadas en estudios aleatorizados, la PDT parece tener una eficacia inferior con mayor efectos adversos severos que la RFA. **Calidad de evidencia: moderada.**

2. Radiofrecuencia. HALO

Aspectos técnicos: la radiofrecuencia (RFA) es un novedoso dispositivo para la erradicación de la mucosa del EB, que emite energía en forma rápida, automática y a una determinada profundidad usando un balón (HALO). El sistema HALO comprende dos sistemas de ablación distintos: el sistema HALO³⁶⁰ principal RFA, para tratamiento circunferencial, y el sistema HALO⁹⁰, para ablación focal.

Antes de la utilización del sistema de RFA circunferencial hay que medir el diámetro del esófago con un catéter que tiene un globo de 4 cm de longitud en su extremo distal. Tras la activación a través de un interruptor de pie, el globo se infla midiendo el diámetro interior del esófago; la media se calcula automáticamente a través del generador de energía. El catéter de ablación HALO³⁶⁰ tiene un balón en su extremo distal, con un electrodo bipolar de 3 cm de largo en su superficie exterior (Fig. 3).

El balón de ablación HALO³⁶⁰ está disponible en cinco diámetros exteriores (22, 25, 28, 31 y 34 mm). El catéter de ablación se infla a través de un interruptor de pie activando la energía de radiofrecuencia que emana al electrodo. Varios estudios de dosimetría han demostrado que, para la ablación circunferencial, dos aplicaciones de la energía de RFA en 10 o 12 J/cm² y 40 W/cm² son los regímenes más eficaces para la ablación de todo el espesor del epitelio.^{71,72}

La RFA focal de esófago de Barrett puede llevarse a cabo con el sistema HALO⁹⁰. Este sistema está básicamente compuesto por un catéter de ablación endoscópica montado y un generador de energía similar al generador de HALO³⁶⁰, pero sin presión ni sistema de volumen. La superficie de los electrodos es de 20 mm de largo y 13 mm de ancho, y permite una ablación focal selectiva. Actualmente se aconsejan 12 o 15 J/cm² y 40 W/cm² como régimen de ablación para lograr una erradicación efectiva de la metaplasia intestinal.

Un generador de energía proporciona automáticamente la energía de RFA al electrodo con la activación a través de un interruptor de pie. Debido a la combinación de energía preestablecida con densidad de alta potencia, los resultados de la ablación en lo que respecta a la profundidad de penetración en el



Figura 3. Sistema HALO. Generador con pedal. Balón HALO³⁶⁰

tejido es uniforme y no depende del operador. La RFA usada por el sistema HALO, por lo tanto, resulta de la destrucción controlada de la capa epitelial columnar, la lámina propia, y parte de la capa muscular de la mucosa (*muscularis mucosae*), mientras que la submucosa normalmente permanece intacta.⁷³

El HALO³⁶⁰ y los procedimientos de ablación HALO⁹⁰ Los pasos de la ablación circunferencial y/o focal del esófago de Barrett generalmente comienzan con un procedimiento de ablación circunferencial.

Comprende las siguientes etapas:

1. Después de rociar la pared esofágica con acetilcisteína 1% y lavado con agua para eliminar el exceso de moco hasta la parte superior de los pliegues gástricos y la extensión proximal del esófago de Barrett (incluyendo islotes), se introduce a continuación un alambre guía rígido (tipo Savary) y luego se retira el endoscopio.
2. El proceso de medición es generalmente realizado "a ciegas" por medio de una escala de 1 cm en el eje del catéter de referencia. Sin embargo, en casos especiales (por ejemplo, estrechamiento localizado), el control visual endoscópico puede ser útil para asegurar que el procedimiento se lleva a cabo en el nivel requerido. El ciclo de medición se inicia con el catéter posicionado 5 cm por encima de la medición proximal más larga del esófago de Barrett (M de la clasificación de Praga) y la medición se repite para cada centímetro de la parte específica del esófago para tratar, avanzando el globo hacia distal cada centímetro.
3. Luego, sobre la base de las mediciones del diámetro interior del esófago, se selecciona un catéter de ablación apropiado HALO³⁶⁰, el cual debe ser más pequeño que el diámetro más pequeño medido. En los pacientes que tienen una resección endoscópica previa, el catéter de ablación se debe seleccionar de forma conservadora, a fin de evitar eventuales perforaciones.
4. Se procede entonces a la primera pasada de ablación circunferencial. El catéter HALO³⁶⁰ se introduce, seguido por el endoscopio para visualización directa del margen proximal del electrodo (Fig. 4). Este se coloca a 1 cm por encima del cambio mucoso. El balón se infla y a continuación el electrodo se activa a través de un interruptor de pie. Se debe pasar el balón de proximal a distal, lo que permite un pequeño solapamiento de 5 a 10 mm con la zona de ablación previa, hasta que todo el esófago de Barrett haya sido ablacionado.
5. Se procede muy cuidadosamente a la limpieza del catéter entre los ciclos de ablación a fin de no dañarlo, se limpia con una gasa húmeda para desprender el coágulo de la zona de ablación y se inyecta agua en el esófago a través del canal adicional.

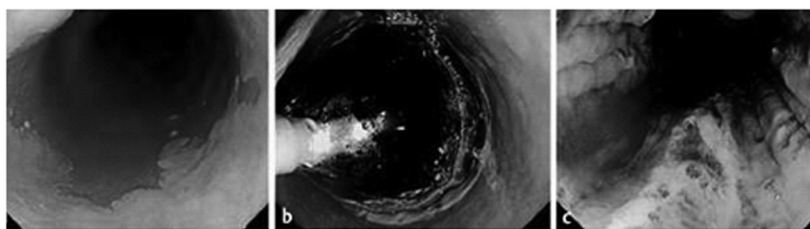


Figura 4. Ablación endoscópica con HALO³⁶⁰

6. Segundo pase de ablación. Después del procedimiento de limpieza se pasa el catéter con el electrodo por todo el esófago de Barrett ablandándolo por segunda vez.

En un plazo de tiempo mínimo de 8 semanas posteriores al primer tratamiento de ablación circunferencial, los pacientes se vuelven a programar para someterse a un segundo eventual procedimiento de ablación si fuera necesario. Una segunda ablación circunferencial está indicada en los pacientes con esófago de Barrett residual circunferencial mayor de 2 cm y/o en pacientes con múltiples islotes o lengüetas. Los pacientes con una línea Z irregular, pequeñas lengüetas, extensión circunferencial < 2 cm, o islotes difusos, son tratados con ablación focal utilizando el sistema HALO.⁹⁰

El tratamiento endoscópico con RFA ofrece una terapia mínimamente invasiva de erradicación de la mucosa esofágica metaplásica. El concepto es: sin metaplasia no hay cáncer. Este método de erradicación permite aplicarlo como un método ideal de prevención del cáncer. Las técnicas endoscópicas descritas en este capítulo se han perfeccionado a tal punto que, en los últimos años, se ha establecido el tratamiento endoscópico del Barrett con displasias de alto grado como el procedimiento de preferencia (*gold standard*) para su tratamiento.⁷⁴

El método más utilizado para la erradicación de la mucosa es la radiofrecuencia, precedida de la mucosectomía o resección endoscópica de las lesiones visibles de la mucosa (EMR).

Resultados

Muchos trabajos han informado con la RFA resultados alentadores y prometedores con un porcentaje de remisión completa de la metaplasia intestinal (*Complete Remission of Intestinal Metaplasia-CRIM*) en un rango de entre 43 y 91%.⁷⁵⁻⁷⁸ Esta importante variabilidad en los resultados observados, se supone, está influenciada por la experiencia del equipo tratante, por el tipo de protocolo utilizado, por el tipo de población incluida, LSBE, SSBE, lesiones visibles, HGD, CIM, etc., y por la forma de evaluación.

En un estudio comparativo entre RFA y PDT se informó un 88,7% de remisión histológica completa del EB con LGD mediante RFA y escasos efectos adversos,

y se lo describió como un procedimiento mucho más económico y eficaz en comparación con la PDT.⁷⁹

Recientemente Shaheen, en un ensayo aleatorizado multicéntrico, analizó los resultados de la RFA en 119 pacientes con EB < 5 cm, con displasia y sin ella. A los 3 años, la displasia estaba erradicada en el 98% de los pacientes y la MI en el 91%, con un 3,4% de severos eventos adversos y un 7,6 % de estenosis.⁸⁰

A mayor gravedad de la lesión tratada, inferiores son los resultados. Un estudio de cohorte observacional retrospectivo reveló recientemente ausencia histológica de MI al año de seguimiento pos-RFA en el 80% de los casos y describió una tasa de recurrencia (presencia de MI en los controles histológicos) del 2,4% por año en los pacientes tratados con EB y LGD, un 5,5% en aquellos con HGD y un 9,4% para los pacientes tratados por un carcinoma intramucoso (IMC).⁸¹

Sin embargo, algunos estudios han referido índices mayores de recurrencia y la necesidad de un estrecho seguimiento postratamiento. En un protocolo multicéntrico de la *Mayo Clinic* junto a la Universidad de Columbia y la de Pennsylvania se estudiaron 448 pacientes tratados con RFA. El porcentaje de CRIM fue del 51% y la recurrencia del 33% a los 2 años. En estos pacientes con recurrencia se evidenciaron progresiones a displasia y a adenocarcinoma. El índice de complicaciones fue similar al descrito en la literatura: 6-10%; la estenosis esofágica fue la más frecuente.⁸²

En un metanálisis con revisión sistemática que incluyó 18 trabajos con un total de 3082 pacientes y una media de seguimiento de 20 meses se informó una remisión completa de la MI (CRIM) del 78%. La remisión completa de la displasia (LGD/HGD) fue del 91%. Se informó una tendencia hacia una menor respuesta en aquellos pacientes con mayor grado de displasia y tamaño del Barrett pero sin encontrar una diferencia estadísticamente significativa. El índice de recurrencia de MI luego de una remisión exitosa y completa fue del 13% y se comunicaron 9 casos de progresión al adenocarcinoma (riesgo anual de 0,09% para EB sin displasia, 0,2% para EB con LGD, 0,4% para HGD y 0,9% para IMC).⁸³

El riesgo fue menor que el informado por otros trabajos (riesgo anual de 0,12-0,6% para EB sin displasia, 1,7% para EB con LGD, 6,6% para HGD).⁸⁴⁻⁸⁶ Los

índices de complicaciones asociados a la RFA fueron: 5% de estenosis esofágicas, 3% dolor y 1% sangrado.

Tal vez la mayor evidencia respecto del tratamiento endoscópico del EB con RFA se encuentre en los índices de erradicación observados a través del registro nacional de pacientes con diagnóstico de EB tratados con RFA en los Estados Unidos. El estudio realizado sobre este registro nacional norteamericano para pacientes con EB tratados con RFA incluyó a 5537 pacientes. Una remisión completa de la MI (CRIM) fue registrada en el 73% de los casos y una remisión completa de la displasia (LGD/HGD) en el 87%.⁸⁷

Interrogantes y discusión

Existe evidencia de que la RFA es un procedimiento eficaz, seguro y con buenos resultados a mediano plazo para lograr una erradicación completa de la displasia y de la metaplasia intestinal en un elevado porcentaje de pacientes tratados con este método.

Sin embargo, no es un procedimiento libre de complicaciones o secuelas. Con ella se ha informado hasta un 10% de complicaciones; la estenosis esofágica es la más frecuente.

En términos de costo-efectividad también presenta dudas ya que se requieren en promedio más de 2-3 sesiones para lograr una correcta erradicación del epitelio metaplásico y además está comprobado que, por las recurrencias observadas, no evita el seguimiento periódico de los pacientes.

Un aspecto cuestionable: se ha demostrado que no es un procedimiento curativo del Barrett ya que se han descrito entre un 13 y un 33% de recurrencias y hasta se han observado progresiones al cáncer en pacientes evaluados como tratados satisfactoriamente. Se podría considerar, en consecuencia, que a pesar de los esfuerzos en erradicar con RFA la mucosa esofágica con MI y/o displasia, no se ha podido erradicar el riesgo de desarrollar un cáncer.

Frente a este concepto volveríamos al mismo lugar en el que nos encontrábamos con el tratamiento médico y/o quirúrgico. Las recurrencias y/o progresiones a adenocarcinoma observadas postratamiento indican que no se puede indicar la ablación como método terapéutico para eliminar el riesgo de cáncer.

Más aún, se ha informado que los pacientes tratados correctamente con RFA pueden generar una reepitelización con un epitelio escamoso normal pero alojando por debajo de este islotes de MI (MI enterrada ["buried Barrett's"]-*subsquamous intestinal metaplasia*[SSIM]). Es por ello que se ha establecido que estos pacientes deben ser tratados con altas dosis de IBP para evitar el reflujo ácido y permitir una reepitelización con epitelio escamoso.

Tradicionalmente se ha asumido que la MI enterrada, oculta o sumergida, la cual solo puede ser confirmada por estudios histológicos, es consecuen-

cia de: a) una ablación endoscópica incompleta, que destruye una capa superficial de la MI pero deja intacta una capa profunda que luego va a ser recubierta por una reepitelización con epitelio escamoso;⁸⁸ b) que la MI enterrada no se desarrolla como resultado de un procedimiento de ablación incompleto, sino secundariamente a un exhaustivo seguimiento con múltiples tomas de biopsias y la consiguiente reepitelización sobre la MI en los sitios de las biopsias.⁸⁹

Las tasas informadas de MI enterrada con ablación previa o sin ella varían desde 0 a 98%.^{88,90} Esta enorme disparidad entre los estudios puede deberse probablemente a dos factores: 1) que las tomas de biopsias no sean lo suficientemente profundas y/o, 2) las diferencias entre los protocolos de los estudios sobre la localización en la toma de las biopsias.

Normalmente, la MI enterrada se encuentra en la lámina propia subepitelial y esta ubicación muchas veces es más profunda de lo que la biopsia endoscópica puede alcanzar.⁹¹ Si bien un estudio reciente concluyó que aproximadamente el 80% de las muestras obtenidas de biopsias endoscópicas sobre el cuerpo esofágico son adecuadas para evaluar MI enterrada, otros trabajos refutaron esos resultados describiendo que solo entre el 4 y el 37% de las biopsias obtenidas presentan muestras lo suficientemente profundas como para evaluar y confirmar la presencia de MI enterrada.^{91,92} Estos resultados parecerían demostrar que las biopsias endoscópicas no son un adecuado método para evaluar la presencia de MI enterrada y que intentar estimar su frecuencia a través de este tipo de biopsias llevaría a una menor comprobación.

Como las muestras obtenidas con la EMR son más grandes y más profundas que las obtenidas mediante las típicas biopsias endoscópicas, la atención se centró en el análisis de muestras de resecciones mucosas endoscópicas especialmente en pacientes sin tratamiento con RFA o PDT previa. Recientes estudios que analizaron las muestras obtenidas por EMR, cercanas al cambio mucoso, y que incluyeron unos milímetros de epitelio escamoso proximal al EB, en pacientes con EB y HGD y/o adenocarcinoma y sin tratamiento ablativo previo, demostraron una alta prevalencia de SSIM por debajo del epitelio escamoso proximal. En otro estudio donde se analizaron 47 pacientes tratados con EMR para erradicar focos de displasia en el Barrett se observó la presencia de MI enterrada en 13 pacientes (28%).⁹⁰ En estas MI enterradas se diagnosticó displasia en 10 de los 13 pacientes (77%). Los islotes de *buried Barrett's* fueron siempre localizados dentro de los 6 mm de la unión entre el esófago de Barrett y el epitelio escamoso. Aquí es donde cobra importancia el concepto de localización de las biopsias para la detección de SSIM. A su vez este hallazgo de SSIM en pacientes

sin ablación previa cambia el concepto de la SSIM desarrollada postratamiento endoscópico.

Otras publicaciones refirieron no haber encontrado MI enterrada al analizar a pacientes tratados con RFA, pero en estas comunicaciones las muestras obtenidas por las biopsias fueron tomadas a más de 10 mm proximales a la unión con el EB.^{92,93}

Un estudio reciente sobre 110 pacientes tratados con EMR por presentar EB con células neoplásicas (HGD o CA) informó la presencia de MI enterrada en 108 (98%) de estos pacientes. Ninguno de ellos había sido tratado previamente con RFA y las muestras fueron obtenidas dentro de los 10 mm de unión entre el epitelio escamoso y el esófago de Barrett.⁹⁴ Esto introduce un nuevo concepto acerca de la MI enterrada o "buried Barrett's". Los autores concluyen que al planificar una ablación endoscópica es importante y se debe tener en cuenta que la MI puede extenderse más allá de la zona de unión escamocolumnar por debajo del epitelio escamoso. A su vez plantean la necesidad de extender la ablación 1-1,5 cm hacia proximal sobre el epitelio escamoso.

Estos islotes o glándulas enterradas podrían ser la causa de las recidivas o lesiones metacrónicas observadas postratamiento con RFA o PDT. Se han observado recurrencias cercanas al cambio mucoso, o recidivas cercanas a la UEG o en cualquier lugar de la metaplasia columnar ablacionada. Si la recurrencia se produce cercana al cambio mucoso esta podría originarse en la metaplasia remanente subescamosa (SSIM) no ablacionada; por ello, actualmente, algunos autores proponen extender la ablación 1 cm o 1,5 cm sobre el epitelio escamoso. Si la recidiva se produce en terreno de la metaplasia anterior, es probable que se deba a una ablación incompleta o insuficiente. Si la recurrencia se produce cercana a la UEG, podría ser consecuencia de MI en el cardias, por lo cual actualmente se aconseja biopsiar la UEG en busca de MI antes de indicar la ablación.

A pesar de que el mecanismo por el cual se produce la MI enterrada aún no está claro y su frecuencia real continúa siendo controvertida, parecería ser que muchos, por no decir la gran mayoría, de los pacientes con EB presentan MI enterrada en el área adyacente a la unión entre el epitelio escamoso y el EB, incluso también en aquellos que no han recibido procedimientos ablativos.

Actualmente se desconoce la frecuencia real de nuevos islotes de MI enterrada después de ablación y el riesgo de cáncer asociado a estos, pero ha sido descrito adenocarcinoma desarrollado en ellos, razón por la cual **no** se puede asumir que la erradicación de la mucosa esofágica mediante la RFA elimina el riesgo de desarrollar un cáncer de esófago.

La prueba de que aún existen interrogantes sin respuesta y de que los objetivos más importantes de este tratamiento no han podido lograr su cometido es la presencia de trabajos donde se describen estu-

dios por imágenes (tomografía de ultra alta resolución, *optical coherence tomography*) en busca de un método no invasivo que permita, en el seguimiento de los pacientes tratados con RFA, la detección de SSIM y así evitar las endoscopias de control con sus tomas de biopsias poco fiables (por no ser lo suficientemente profundas) y sus consecuencias.⁹⁵

Otros trabajos han iniciado su línea de investigación sobre las *stem cells* y su ubicación para intentar determinar la causa de recurrencia y progresión en los pacientes con erradicación completa del EB.

Con respecto al reflujo gastroesofágico, principal responsable de la metaplasia, es importante remarcar que el tratamiento endoscópico no presenta ningún efecto preventivo o curativo sobre la causa que genera la MI y las displasias. Es por ello que todo paciente que sea sometido al tratamiento endoscópico del EB debe ser acompañado de un correcto tratamiento antirreflujo. En nuestra opinión, este tratamiento debería estar asociado a una funduplicatura ya que es el único tratamiento capaz de detener el reflujo gastroesofágico ácido y no ácido. La prueba de esto es la evidencia recogida de las recurrencias observadas después de la RFA, que se observa en aquellos pacientes sin un correcto control del RGE y aun con doble dosis de IBP.⁹⁶ Sin embargo, el único trabajo existente en la literatura que compara los resultados a mediano plazo post-RFA entre pacientes con y sin funduplicatura previa al tratamiento endoscópico ha demostrado que no existen diferencias significativas en su evolución.⁹⁷

Hasta hace pocos años, para los pacientes con diagnóstico de HGD, la indicación terapéutica era la esofagectomía. Actualmente, gracias a los avances tecnológicos mediante las terapias endoscópicas y los resultados informados por los *trials* aleatorizados y controlados respecto de que la RFA puede prevenir la progresión al cáncer, la AGA y la ASGE recomiendan la RFA como el tratamiento de elección para la mayoría de los pacientes con HGD en el EB.

En conclusión: la EMR para las lesiones visibles seguida de la ablación de la metaplasia con RFA es actualmente el tratamiento de elección para los pacientes con EB más HGD o carcinoma intramucoso. Hasta el momento no existe evidencia ni consenso acerca de que la RFA deba realizarse a los pacientes con EB sin displasia. Está en discusión la verdadera utilidad y el real beneficio de su realización en aquellos pacientes con LGD. La *American Gastroenterological Association* no hace ninguna recomendación formal acerca de la erradicación del EB con LGD. Y a su vez en sus *Guidelines* del año 2011 recomienda, con un nivel de evidencia moderada, la erradicación endoscópica con RFA o terapia fotodinámica y/o con resección endoscópica de la mucosa (EMR) por sobre la observación y el control endoscópico periódico en aquellos pacientes que presenten EB con HGD.

De todos modos, todas las guías o recomendaciones o reuniones de consenso organizadas por distintas sociedades científicas o grupos de trabajo reconocen y sostienen firmemente que la decisión terapéutica final la deben tomar en conjunto el médico tratante con el paciente, de acuerdo con las circunstancias y con cada caso en forma individual.

Recomendaciones para el tratamiento del esófago de Barrett con displasias

Aunque la RFA vs. la PDT no han sido comparadas en estudios aleatorizados, la RFA parece tener una eficacia comparable con menos efectos adversos severos que la PDT. **Calidad de evidencia: moderada.**

La radiofrecuencia puede conducir a la reconstrucción de la mucosa esofágica con un epitelio escamoso de apariencia normal en un alto porcentaje de los pacientes tratados con cualquier estadio de EB. Actualmente se conocen seguimientos a 5 años con persistencia del epitelio escamoso. **Calidad de evidencia: alta.**

La resección mucosa por endoscopia (EMR) es un procedimiento endoscópico diagnóstico y terapéutico de valor, que además sirve para estadificar al permitir el análisis histopatológico de la mucosa reseçada. Está especialmente indicado en pacientes con EB y displasias asociadas con irregularidades de la mucosa (lesiones elevadas y/o planas) visibles endoscópicamente. **Calidad de evidencia: alta.**

El AGA Institute recomienda, para los pacientes con esófago de Barrett y HGD "con confirmación diagnóstica", una terapia de erradicación endoscópica mediante ablación de la mucosa con RFA o con PDT y/o EMR más que la observación con seguimiento. Se insiste aquí en el término "confirmación diagnóstica" para resaltar la importancia de la confirmación del diagnóstico de displasia con por lo menos dos patólogos, uno de ellos preferentemente un patólogo con experiencia en histopatología esofágica. **Fuerte recomendación-Moderada calidad de evidencia.**

La terapia endoscópica con RFA para pacientes con EB y HGD reduce pero no erradica la progresión al cáncer. Varios estudios aleatorizados y ensayos clínicos controlados y no controlados han sido publicados mostrando una reducción en la progresión al cáncer y reepitelización con epitelio escamoso de apariencia normal en un gran porcentaje de los pacientes. **Calidad de evidencia: alta.**

Se recomienda la EMR para pacientes con displasias en EB asociadas a irregularidades visibles en la mucosa (lesiones elevadas y/o planas) para determinar el estadio T de la neoplasia (m1, m0, sm1, sm2). **Fuerte recomendación-Moderada calidad de evidencia.**

La erradicación completa de la mucosa metaplásica para prevenir la progresión es más eficaz con EMR (para la resección de áreas localizadas) asociada a la RFA (para la mucosa remanente). **Calidad de evidencia: baja.**

No se recomienda la ablación de la mucosa en el esófago de Barrett sin displasias.

Esofagectomía en pacientes con esófago de Barrett y HGD

Hasta hace pocos años, los pacientes con EB y HGD eran tratados con IBP y seguimiento periódico con endoscopia y biopsias múltiples, conducta sostenida por la comprobación de que muchos de estos pacientes no progresaban o tardaban años en progresar al adenocarcinoma. Sin embargo, tal conducta fue cuestionada por el mayor riesgo/probabilidad que tienen estos pacientes de progresión, por el carácter multifocal de las displasias, por la dificultad para diferenciar con certeza entre HGD y CA *in situ* y por la alta prevalencia de adenocarcinoma hallado en las piezas de resección de esofagectomías realizadas a pacientes con diagnóstico de HGD.⁹⁸⁻¹⁰⁰

Aun con patólogos expertos es problemático distinguir entre HGD y CA *in situ* o intramucoso y se calcula que con seguimientos endoscópicos en pacientes con EB y HGD puede haber un 30% de incidencia de adenocarcinomas no detectados. Como ya se ha insistido a lo largo de este capítulo, hay consenso en señalar que este diagnóstico debe realizarse con al menos dos patólogos expertos.^{74, 101}

Por otro lado, la esofagectomía en HGD era sostenida por la alta prevalencia de adenocarcinomas hallados en los estudios anatomopatológicos de las piezas de resección de pacientes con EB y HGD (40-50%) y por la mayor sobrevida obtenida con la resección en estadios tempranos de cáncer de esófago.¹⁰²⁻¹⁰⁴ Sin embargo, la morbimortalidad de la esofagectomía, aunque muy baja en centros de referencia con cirujanos experimentados, genera reticencias.¹⁰⁵

Actualmente se dispone de tratamientos endoscópicos ablativos o de resección que permiten tratar a estos pacientes satisfactoriamente en el 70-80% de los casos, con menor morbilidad que con la esofagectomía. **Calidad de evidencia: moderada.**

¿Qué lugar ocupa actualmente la esofagectomía en el tratamiento de los pacientes con esófago de Barrett más HGD?

La baja morbimortalidad observada actualmente en centros de referencia con equipos entrenados, la incorporación de la esofagectomía mínimamente invasiva por laparoscopia y/o toracoscopia y el porcentaje de cánceres y aun de lesiones avanzadas halladas en las piezas de resección de esofagectomías realizadas en pacientes con diagnóstico de HGD sostienen a la esofagectomía como una opción terapéutica para las HGD.⁶⁹

La recurrencia y la progresión observadas en los pacientes con EB neoplásico tratados con RFA confirman a su vez a la esofagectomía como el único método de erradicación completa y curación de un esófago con HGD y/o CIM. La alta prevalencia de SSIM observada en los pacientes tratados con RFA y los cambios displásicos hallados en ella sustentan aún la opción de la esofagectomía para EB con HGD y/o CIM.

¿En qué pacientes con esófago de Barrett con HGD está indicada actualmente la esofagectomía? Está indicada especialmente en pacientes jóvenes o en adultos jóvenes sin comorbilidades, en displasias de alto grado multifocales, en LSBE y en cánceres que invaden la submucosa.

Tratamiento del adenocarcinoma temprano en esófago de Barrett

Los programas de seguimiento de pacientes con EB mediante estudios endoscópicos periódicos y biopsias múltiples de la mucosa metaplásica y los avances tecnológicos en la imagenología con el desarrollo de videoendoscopios de magnificación de imagen permiten un mayor número de diagnósticos

tempranos de adenocarcinomas localizados en la mucosa. La evaluación de estas lesiones con endoscopia es primordial. La EMR seguida de ablación endoscópica de la metaplasia columnar aparece como una alternativa terapéutica válida ante la esofagectomía si las lesiones no invaden la submucosa. Pero esto es aconsejable en centros de alto volumen, con equipamiento adecuado y con experiencia en este tipo de técnica endoscópica.

En cambio, cuando la lesión invade la submucosa, la posibilidad de diseminación linfática es mayor y la esofagectomía aparece como el tratamiento de elección. Con la esofagectomía en estos casos se logra una sobrevida a 5 años en un rango del 80-90%.¹⁰⁶

En síntesis, actualmente hay consenso en que el tratamiento del EB con displasias de alto grado y/o adenocarcinoma temprano debe ser la resección endoscópica de la lesión visible (EMR) seguida de ablación con RFA de toda la mucosa metaplásica y posteriormente el tratamiento permanente con altas dosis de IBP. La esofagectomía en casos seleccionados en centros de referencia es una opción segura y eficaz.

REFERENCIAS

- Malferteiner P, Lind T, Willich S, Vieth M, Jaspersen D, Labenz J, et al. Prognostic influence of Barrett's oesophagus and Helicobacter pylori infection on healing of erosive gastroesophageal reflux disease (GORD) and symptom resolution in non-erosive GORD: report from the ProGORD study. *GUT*. 2005;54:746-51.
- Katzka DA, Castell DO. Successful elimination of reflux symptoms does not ensure adequate control of acid reflux in patients with Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol*. 1994; 89:989-91.
- Ouatu-Lascar R, Triadafilopoulos G. Complete elimination of reflux symptoms does not guarantee normalization of intraesophageal acid reflux in patients with Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol*. 1998;93(5):711-6.
- Yeh RW, Gerson LB, Triadafilopoulos G. Efficacy of esomeprazole in controlling reflux symptoms, intraesophageal, and intragastric pH in patients with Barrett's esophagus. *Dis Esophagus*. 2003;16:193-8.
- Gerson LB, Boparai V, Ullah N, et al. Oesophageal and gastric pH profiles in patients with gastro-oesophageal reflux disease and Barrett's oesophagus treated with proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20:637-43.
- Peghini PL, Katz PO, Bracy NA, Castell DO. Nocturnal recovery of gastric acid secretion with twice-daily dosing of proton pump inhibitors. *Am J Gastroenterol*. 1998;93(5):763-7.
- Wetscher GJ, Profanter C, Gadenstätter M, Perdakis G, Glaser K, Hinder RA. Medical treatment of gastroesophageal reflux disease does not prevent the development of Barrett's metaplasia and poor esophageal body motility. *Langenbecks Arch Chir*. 1997;382(2):95-9.
- Mainie I, Tutuian R, Agrawal A, Adams D, Castell DO. Combined multichannel intraluminal impedance-pH monitoring to select patients with persistent gastro-oesophageal reflux for laparoscopic Nissen fundoplication. *Br J Surg*. 2006; 93:1483-7.
- Correa P, Miller MJ. Carcinogenesis, apoptosis and cell proliferation. *Br Med Bull*. 1998;54:151-62.
- Parrilla P, Martínez de Haro LF, Ortiz A, Munitiz V, Molina J, Bermejo J, Canteras M. Long-term results of a randomized prospective study comparing medical and surgical treatment of Barrett's esophagus. *Ann Surg*. 2003;237:291-8.
- DeMeester TR, Attwood SA, Smyrk TC, Therkildsen D, Hinder R. Surgical Therapy in Barrett's Esophagus. *Ann Surg*. 1990;212(4):528-40.
- DeMeester TR, Bonavina L, Albertucci M. Nissen fundoplication for gastroesophageal reflux disease. Evaluation of primary repair in 100 consecutive patients. *Ann Surg*. 1986;204(1):9-20.
- Lerut T, Hiebert CA, Belsey Mark IV repair. In: Pearson FG, Deslauries J, Ginsberg RJ, Hiebert CA, McKneally MF, Urschel HC Jr. *Esophageal Surgery*. Chapter 20; 311-318. London: Churchill Livingstone; 1995.
- Olaciregui JC. Tratamiento quirúrgico de las esofagopatías benignas. *Relato Oficial*. *Rev Arg Cirug*. Número Extraordinario. 1972.
- Williamson W, Ellis H, Gibb P, Shahian D, Aretz T. Effect of antireflux operation on Barrett's mucosa. *Ann Thorac Surg*. 1990;49:537-42.
- Fékété F. Severe peptic esophagitis. Classification and therapeutic indications. *Ann Chir*. 1991;45(4):322-6.
- Csendes A, Braghetto I, Burdiles P, Puente G, Korn O, Diaz, JC, Maluenda, F. Long-term results of classic antireflux surgery in 152 patients with Barrett's esophagus: Clinical, radiologic, endoscopic, manometric, and acid reflux test analysis before and late after operation. *Surgery*. 1998;123(6):645-57.
- DeMeester TR, Fuchs KH, Ball CS, Albertuca M, Sruyk TC, Marcus JN. Experimental and clinical results with proximal end to end duodenojejunostomy for pathologic duodeno gastric reflux. *Ann Surg*. 1987; 206: 414-26.
- Braghetto I, Csendes A, Burdiles P, Korn O. Antireflux surgery, highly selective vagotomy and duodenal switch procedure: post-operative evaluation in patients with complicated and non-complicated Barrett's esophagus. *Dis Esophagus*. 2000;13(1):12-7.
- Parrilla P, Martínez de Haro LF, Ortiz A, Munitiz V, Serrano A, Torres G. Barrett's esophagus without esophageal stricture does not increase the rate of failure of Nissen fundoplication. *Ann Surg*. 2003;237(4):488-93.
- Csendes A, Braghetto I, Burdiles P, Smok G, Henríquez A, Burgos A. Late Results of the Surgical Treatment of 125 Patients With Short-Segment Barrett Esophagus. *Arch Surg*. 2009;144(10):923-7.
- Farrell TM, Smith CD, Metreveli RE, Johnson AB, Galloway

- KD, Hunter JG. Fundoplication provides effective and durable symptom relief in patients with Barrett's esophagus. *Am J Surg.* 1999;178(1):18-21.
23. Oelschlager BK, Barreca M, Chang L, Oleynikov D, Pellegrini CA. Clinical and pathologic response of Barrett's esophagus to laparoscopic antireflux surgery. *Ann Surg.* 2003;238(4):458-64.
24. Hofstetter WL, Peters JH, DeMeester TR, Hagen JA, DeMeester SR, Crookes PF, et al. Long-term outcome of antireflux surgery in patients with Barrett's esophagus. *Ann Surg.* 2001;234(4):532-8.
25. Wassenaar EB, Oelschlager BK. Effect of medical and surgical treatment of Barrett's metaplasia. *World J Gastroenterol.* 2010;16(30):3773-9.
26. Brand DL, Ylvisaker JT, Gelfand M, Pope CE 2nd. Regression of columnar esophageal (Barrett's) epithelium after anti-reflux surgery. *N Engl J Med.* 1980;302(15):844-8.
27. DeMeester SR, Campos GM, DeMeester TR, Bremner CG, Hagen JA, Peters JH, Crookes PF. The impact of an antireflux procedure on intestinal metaplasia of the cardia. *Ann Surg.* 1998;228:547-56.
28. Low DE, Levine DS, Dail DH, Kozarek RA. Histological and anatomic changes in Barrett's esophagus after antireflux surgery. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:80.
29. Bowers SP, Mattar SG, Smith CD, Waring JP, Hunter JG. Clinical and histologic follow-up after antireflux surgery for Barrett's esophagus. *J Gastrointest Surg.* 2002; 6: 532-8.
30. Mabrut JY, Baulieux J, Adham M, De La Roche E, Gaudin JL, Souquet JC, Ducerf C. Impact of antireflux operation on columnar-lined esophagus. *J Am Coll Surg.* 2003; 196: 60-7.
31. Gurski RR, Peters JH, Hagen JA, DeMeester SR, Bremner CG, Chandrasoma PT, DeMeester TR. Barrett's esophagus can and does regress after antireflux surgery: a study of prevalence and predictive features. *J Am Coll Surg.* 2003;196:706-12.
32. Morrow E, Bushyhead D, Wassenaar E, Hinojosa M, Loviscek M, Pellegrini C, Oelschlager B. The Natural History of Barrett's Esophagus after Laparoscopic Anti-reflux Surgery. *Surg Endosc.* 2014. In press.
33. Chandrasoma P. Anti-reflux surgery is superior to medical management in patients with Barrett's esophagus with low-grade dysplasia. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(9):2111-2.
34. Chang E, Morris CD, Seltman AK, O'Rourke RW, Chan BK, Hunte J, Jobe B. The Effect of Antireflux Surgery on Esophageal Carcinogenesis in Patients With Barrett Esophagus. A Systematic Review. *Ann Surg.* 2007;246(1):11-21.
35. Hillman LC, Chiragakis L, Shadbolt B, Kaye GL, Clarke AC. Proton-pump inhibitor therapy and the development of dysplasia in patients with Barrett's oesophagus. *Med J Aust.* 2004;180: 387-91.
36. Nguyen DM, ElSerag HB., Henderson L, Stein D, Bhattacharyya A, Sampliner RE. Medication Usage and the Risk of Neoplasia in Patients With Barrett's Esophagus. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7:1299-304.
37. Gatenby PA, Ramus JR, Caygill CP, Charlett A, Winslet MC, Watson A. Treatment modality and risk of development of dysplasia and adenocarcinoma in columnar-lined esophagus. *Dis Esophagus.* 2009;22(2):133-42.
38. Sikkema M, Looman CW, Steyerberg EW, Kerkhof M, Kastelein F, Van Dekken H, et al. Predictors for neoplastic progression in patients with Barrett's Esophagus: a prospective cohort study. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(7):1231-8.
39. Shaheen NJ. Should we worry about the length of Barrett's esophagus?. *Gastrointest Endosc.* 2005; 62: 682-5.
40. Devesa SS, Blot WJ, Fraumeni JF Jr. Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States. *Cancer.* 1998;15;83(10):2049-53.
41. Chandrasoma P, Demeester TR. GERD. Reflux to Adenocarcinoma. Chapter 10. Pathology of reflux disease at a cellular level: Intestinal (Barrett) metaplasia to carcinoma. New York: Elsevier; 2006. pp. 201-35.
42. Lagergren J, Bergström R, Lindgren A, Nyrén O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 1999;18;340 (11):825-31.
43. Ye W, Chow WH, Lagergren J, Yin L, Nyrén O. Risk of adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia in patients with gastroesophageal reflux diseases and after antireflux surgery. *Gastroenterology.* 2001;121(6):1286-93.
44. Souza RF, Shewmake K, Terada LS, et al. Acid exposure activates the mitogen-activated protein kinase pathways in Barrett's esophagus. *Gastroenterology.* 2002; 122:299-307.
45. Cooper BT, Chapman W, Neumann CS, et al. Continuous treatment of Barrett's oesophagus patients with proton pump inhibitors up to 13 years: observations on regression and cancer incidence. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23:727-33.
46. García Rodríguez LA, Lagergren J, Lindblad M. Gastric acid suppression and risk of oesophageal and gastric adenocarcinoma: a nested case control study in the UK. *Gut.* 2006; 55:1538-44.
47. Spechler SJ, Sharma P, Souza RF, Inadomi JM, Shaheen NJ; American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association Technical Review on the management of Barrett's Esophagus. *Gastroenterology.* 2011;140(3):1-53.
48. Corley DA, Kerlikowske K, Verma R, et al. Protective association of aspirin/NSAIDs and esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2003;124:47-56.
49. Fitzgerald RC, Omary MB, Triadafilopoulos G. Dynamic effects of acid on Barrett's esophagus. An ex vivo proliferative and differentiation model. *J Clin Invest.* 1996; 98:2120-8.
50. Lenglinger J. Act Instead to wait: Consequences of Novel Barrett's—Histopathology. *Am J Gastroenterol.* 2007;102 (9):2112-3.
51. Chandrasoma P, Wickramasinghe K, Ma Y, DeMeester T. Is intestinal metaplasia a necessary precursor lesion for adenocarcinomas of the distal esophagus, gastroesophageal junction and gastric cardia?. *Dis Esophagus.* 2007;20(1):36-41.
52. Oh DS, DeMeester SR, Vallbohmer D, Mori R, Kuramochi H, Hagen JA, et al. Reduction of interleukin 8 gene expression in reflux esophagitis and Barrett's esophagus with antireflux surgery. *Arch Surg.* 2007;142:554-9; discussion 559-60.
53. Vallbohmer D, DeMeester SR, Oh DS, Banki F, Kuramochi H, Shimizu D, et al. Antireflux surgery normalizes cyclooxygenase-2 expression in squamous epithelium of the distal esophagus. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:1458-66.
54. DeMeester SR, DeMeester TR. Columnar mucosa, intestinal metaplasia and adenocarcinoma of the esophagus and cardia: 50 years of controversy. *Ann Surg.* 2002;231:303-21.
55. Lagergren J, Viklund P. Is esophageal adenocarcinoma occurring late after antireflux surgery due to persistent postoperative reflux?. *World J Surg.* 2007;31:465-9.
56. Corey K E, Schmitz S M, Shaheen N J. Does a surgical antireflux procedure decrease the incidence of esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus? A meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2003; 98:2390-4.
57. Jamienson G. Antireflux surgery, Barrett esophagus and adenocarcinoma. There is still room for doubt. *Ann Surg.* 2007;246(1):22-3.
58. Loviscek LF, Badaloni A, Cenoz MC, Pardo R, Kido N, Olaciregui JC. Adenocarcinoma Arising in Barrett's Esophagus. Sixth World Congress of the International Society for Diseases of the Esophagus. ISDE Abstracts Volumen Book. 1995;287.
59. Skacel M, Petras RE, Gramlich TL, Sigel JE, Richter JE, Goldblum JR. The diagnosis of low-grade dysplasia in Barrett's esophagus and its implications for disease progression. *Am J Gastroenterol.* 2000; 95: 3383-7.
60. Curvers WL, ten Kate FJ, Krishnadath KK, Visser M, Elzer B, Baak LC, et al. Low-grade dysplasia in Barrett's esophagus: overdiagnosed and underestimated. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(7):1523-30.
61. Lim CH, Treanor D, Dixon MF, Axon ATR. Low-grade dysplasia in Barrett's esophagus has a high risk of progression. *Endoscopy.* 2007; 39:581-7.
62. Montgomery E, Goldblum JR, Greenson JK, et al. Dysplasia as a predictive marker for invasive carcinoma in Barrett esophagus: a follow-up study based on 138 cases from a diagnostic variability study. *Human Pathol.* 2001;32: 379-88.
63. Srivastava A, Hornick JL, Li X, Blount PL, Sánchez CA, Cowan DS, et al. Extent of low-grade dysplasia is a risk factor for the development of esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(3):483-93.
64. Chandrasoma P, DeMeester TR. GERD. Reflux to esophageal adenocarcinoma. Does dysplasia reverse?. New York: Elsevier; 2006. p. 218.
65. Ofman JJ, Lewin K, Ramers C, et al. The economic impact of the

- diagnosis of dysplasia in Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol.* 2000; 95:2946-52.
66. Wani S, Choi W, Sharma P. Low-grade dysplasia in Barrett's esophagus - an innocent bystander?. *Pro Endoscopy.* 2007;39(7):643-6.
 67. Milind R, Attwood SE. Natural history of Barrett's esophagus. *World J Gastroenterol.* 2012; 21;18(27):3483-91.
 68. Reid BJ, Blount PL, Rubin CE, Levine DS, Haggitt RC, Rabinovitch PS. Flow-cytometric and histological progression to malignancy in Barrett's esophagus: prospective endoscopic surveillance of a cohort. *Gastroenterology.* 1992;102:1212-9.
 69. Williams VA, Watson TJ, Herbella FA, Gellersen O, Raymond D, Jones C, Peters JH. Esophagectomy for high grade dysplasia is safe, curative, and results in good alimentary outcome. *J Gastrointest Surg.* 2007;11(12):1589-97.
 70. Ertan A, Zaheer I, Correa AM, Thosani N, Blackmon SH. Photodynamic therapy vs radiofrequency ablation for Barrett's dysplasia: efficacy, safety and cost-comparison. *World J Gastroenterol.* 2013;7;19(41):7106-13.
 71. Ganz RA, Utley DS, Stern RA, et al. Complete ablation of esophageal epithelium with a balloon based bipolar electrode: a phased evaluation in the porcine and in the human esophagus. *Gastrointest Endosc.* 2004;60:1002-10.
 72. Dunkin BJ, Martínez J, Bejarano PA, et al. Thin-layer ablation of human esophageal epithelium using a bipolar radiofrequency balloon device. *Surg Endosc.* 2006;20:125-30.
 73. Smith CD, Bejarano PA, Melvin WS, et al. Endoscopic ablation of intestinal metaplasia containing high grade dysplasia in esophagectomy patients using a balloon-based ablation system. *Surg Endosc.* 2007;21:560-9.
 74. Bennett C, Vakili N, Bergman J, Harrison R, Odze R, Vieth M, et al. Consensus statements for management of Barrett's dysplasia and early-stage esophageal adenocarcinoma, based on a Delphi process. *Gastroenterology.* 2012;143(2):336-46.
 75. Gondrie JJ, Pouw RE, Sondermeijer CM, et al. Effective treatment of early Barrett's neoplasia with stepwise circumferential and focal ablation using the HALO system. *Endoscopy.* 2008;40:370-9.
 76. Gondrie JJ, Pouw RE, Sondermeijer CM, et al. Stepwise circumferential and focal ablation of Barrett's esophagus with high-grade dysplasia: results of the first prospective series of 11 patients. *Endoscopy.* 2008;40:359-69.
 77. Pouw RE, Gondrie JJ, Sondermeijer CM, et al. Eradication of Barrett esophagus with early neoplasia by radiofrequency ablation, with or without endoscopic resection. *J Gastrointest Surg.* 2008;12:1627-37.
 78. Fleischer DE, Overholt BF, Sharma VK, et al. Endoscopic radiofrequency ablation for Barrett's esophagus: 5-year outcomes from a prospective multicenter trial. *Endoscopy.* 2010;42:781-9.
 79. Atilla Ertan, Irum Zaheer, Arlene M Correa, Nirav Thosani, Shanda H Blackmon. Photodynamic therapy vs radiofrequency ablation for Barrett's dysplasia: Efficacy, safety and cost-comparison. *World J Gastroenterol.* 7;19(41):7106-13.
 80. Shaheen NJ, Bergein F, Overholt MD, et al. Durability of Radiofrequency Ablation in Barrett's Esophagus with Dysplasia. *Gastroenterology.* 2011;141(2):460-8.
 81. Orman ES, Kim HP, Bulsiewicz WJ, Cotton CC, Dellon ES, Spacek MB, et al. Intestinal Metaplasia Recurs Infrequently in Patients Successfully Treated for Barrett's Esophagus with Radiofrequency Ablation. *Am J Gastroenterol.* 20 February;108(2):1-9.
 82. Gupta M, Iyer P, Lutzke L. Recurrence of Esophageal Intestinal Metaplasia After Endoscopic Mucosal Resection and Radiofrequency Ablation of Barrett's Esophagus: Results From a US Multicenter Consortium. *Gastroenterology.* 2013;145:79-86.
 83. Orman ES, Li N, Shaheen NJ. Efficacy and Durability of Radiofrequency Ablation for Barrett's Esophagus: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:1245-55.
 84. Hvid-Jensen F, Pedersen L, Drewes AM, et al. Incidence of adenocarcinoma among patients with Barrett's esophagus. *N Engl J Med.* 2011;365:1375-83.
 85. Sikkema M, Looman CW, Steyerberg EW, et al. Predictors for neoplastic progression in patients with Barrett's esophagus: a prospective cohort study. *Am J Gastroenterol.* 2011;106:1231-8.
 86. Wani S, Puli SR, Shaheen NJ, et al. Esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus after endoscopic ablative therapy: a metaanalysis and systematic review. *Am J Gastroenterol.* 2009;104: 502-13.
 87. Shaheen NJ, Bulsiewicz WJ, Rothstein RI, et al. Eradication rates of Barrett's esophagus using radiofrequency ablation (RFA): results from the U.S. RFA registry. *J Gastrointest Endosc.* 2012; 75:AB460.
 88. Gray NA, Odze RD, Spechler SJ. Buried metaplasia after endoscopic ablation of Barrett's esophagus: a systematic review. *Am J Gastroenterol.* 2011;106 (11):1899-1908.
 89. Bronner MP, Overholt BF, Taylor SL, et al. Squamous overgrowth is not a safety concern for photodynamic therapy for Barrett's esophagus with high-grade dysplasia. *Gastroenterology.* 2009;136 (1):56-64.
 90. Chennat J, Ross AS, Konda VJ, et al. Advanced pathology under squamous epithelium on initial EMR specimens in patients with Barrett's esophagus and high-grade dysplasia or intramucosal carcinoma: implications for surveillance and endotherapy management. *Gastrointest Endosc.* 2009;70 (3):417-21.
 91. Gupta N, Mathur SC, Dumot JA, et al. Adequacy of esophageal squamous mucosa specimens obtained during endoscopy: are standard biopsies sufficient for postablation surveillance in Barrett's esophagus? *Gastrointest Endosc.* 2012;75(1):11-8.
 92. Pouw RE, Gondrie JJ, Rygiel AM, et al. Properties of the neosquamous epithelium after radiofrequency ablation of Barrett's esophagus containing neoplasia. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(6):1366-73.
 93. Phoa KN, Pouw RE, Van Vilsteren FG, et al. Remission of Barrett's esophagus with early neoplasia 5 years after radiofrequency ablation with endoscopic resection: a Netherlands cohort study. *Gastroenterology.* 2013;145(1):96-104.
 94. Anders M, Lucks Y, El-Masry MA, et al. Subsquamous extension of intestinal metaplasia is detected in 98% of cases of neoplastic Barrett's esophagus. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013; <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2013.07.013>.
 95. Cobb MJ, Hwang JH, Upton MP, Chen Y, Oelschlager BK, Wood DE, et al. Imaging of subsquamous Barrett's epithelium with ultrahigh-resolution optical coherence tomography: a histologic correlation study. *Gastrointest Endosc.* 2010 Feb;71(2):223-30.
 96. Krishnan K, Pandolfino JE, Kahrilas PJ, Keefer L, Boris L, Komanduri S. Increased Risk for Persistent Intestinal Metaplasia in Patients with Barrett's Esophagus and Uncontrolled Reflux Exposure before Radiofrequency Ablation. *Gastroenterology.* 2012;143(3): 576-81.
 97. Shaheen NJ, Kim HP, Bulsiewicz WJ, Lyday WD, Triadafilopoulos G, Wolfsen HC, et al. Prior fundoplication does not improve safety or efficacy outcomes of radiofrequency ablation: results from the U.S. RFA Registry. *J Gastrointest Surg.* 2013 Jan;17(1):21-8.
 98. Schnell TG, Sontag SJ, Chejfec G, Aranha G, Metz A, O'Connell S, Seidel UJ, Sonnenberg A. Long-term nonsurgical management of Barrett's esophagus with high-grade dysplasia. *Gastroenterology.* 2001;120(7):1607-19.
 99. Weston AP, Sharma P, Topalovski M, Richards R, Cherian R, Dixon A. Long-term follow-up of Barrett's high-grade dysplasia. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(8):1888-93.
 100. Loviscek LF. Esófago de Barrett. Estado actual del tratamiento quirúrgico. *Pren Med Argent.* 2007;94:43-51.
 101. Ormsby AH, Petras RE, Henricks WH, et al. Observer variation in the diagnosis of superficial oesophageal adenocarcinoma. *Gut.* 2002;51:671-6.
 102. Rice TW, Falk GW, Achkar E, Petras RE. Surgical management of high-grade dysplasia in Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol.* 1993;88(11):1832-6.
 103. Heitmiller RF, Redmond M, Hamilton SR. Barrett's esophagus with high-grade dysplasia. An indication for prophylactic esophagectomy. *Ann Surg.* 1996 ;224(1):66-71.
 104. Peters JH, Clark GW, Ireland AP, Chandrasoma P, Smyrk TC, DeMeester TR. Outcome of adenocarcinoma arising in Barrett's esophagus in endoscopically surveyed and nonsurveyed patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994 ;108(5):813-21.
 105. McAllaster JD, Buckles D, Al-Kasspoles M. Treatment of Barrett's esophagus with high-grade dysplasia. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2009;9:303-16.
 106. Altorki NK, Lee PC, Liss Y, et al. Multifocal neoplasia and nodal metastases in T1 esophageal carcinoma: implications for endoscopic treatment. *Ann Surg.* 2008;247:434-9.

ENFERMEDAD POR REFLUJO NO EROSIVA

Introducción

Se define como enfermedad por reflujo no erosiva (NERD) la presencia de síntomas típicos de reflujo sin lesiones de la mucosa esofágica visibles por endoscopia.¹

El Genval Workshop sugirió que la definición de NERD debe quedar reservada para pacientes con síntomas típicos de ERGE y que no tengan erosiones o ulceraciones en la mucosa esofágica ni esófago de Barrett.²

La NERD representa aproximadamente entre el 50 y el 70% de los pacientes con enfermedad por reflujo y es el fenotipo de ERGE más frecuente.^{3,4}

Este grupo de pacientes sin lesiones en la mucosa esofágica padecen los mismos síntomas típicos que los pacientes que tienen reflujo gastroesofágico con lesiones de la mucosa esofágica y padecen alteraciones similares en el *score* de calidad de vida.^{5,6}

Se desconoce aún por qué estos pacientes no desarrollan esofagitis y numerosos estudios y teorías se han descrito para explicar la diferente sensibilidad de estos pacientes a los episodios ácidos y aun a los débilmente ácidos y los factores coadyuvantes.⁷

Diagnóstico de NERD

Ante la ausencia de lesiones en la mucosa del esófago, observado esto por endoscopia, el diagnóstico de NERD está principalmente basado en los síntomas. El síntoma principal de la NERD es la pirosis. La pirosis es considerada tradicionalmente un síntoma específico de la ERGE. Sin embargo, con el desarrollo de métodos objetivos de diagnóstico (pHmetría, pH-IM) se ha puesto en evidencia que la pirosis no está siempre asociada a eventos de reflujo gastroesofágico. Incluso episodios de reflujo ácido suelen ser asintomáticos y, por el contrario, episodios de reflujo débilmente ácidos pueden ser sintomáticos. La endoscopia, útil para descartar lesiones de la mucosa esofágica, es un estudio necesario para diagnosticar pacientes con NERD, aunque la ausencia de lesiones en la mucosa esofágica y síntomas típicos de reflujo no aseguran el diagnóstico de NERD.

Se ha descrito con microscopia electrónica la dilatación de los espacios intercelulares (DIS-*Dilated Intercellular Space*) en los pacientes con NERD. Esto ha sido señalado por distintos autores en años recientes. La teoría de la penetración del ácido refluído a través de este espacio aumentado y la irritación de las terminales sensitivas nerviosas explicaría la mayor sensibilidad de los pacientes al material refluído. Recientemente, esta teoría del papel de la DIS en la ERGE ha sido puesta en tela de juicio por Vela y cols. quienes en un estudio con pH-IM y microscopia electrónica demostraron que solo el 9% de los pacientes con NERD tiene DIS mayor que el grupo control.^{8,9}

No se aconseja actualmente biopsiar sistemáticamente la mucosa esofágica de los pacientes con mucosa normal. Varios estudios con NBI en la UEG de los pacientes con NERD han mostrado microerosiones e incremento de la vascularidad como predictores de ERGE. Estas observaciones con estudios de nueva tecnología (NBI, endoscopia con alta resolución de magnificación y *confocal laser endomicroscopy*) han introducido el término "esofagitis de cambios mínimos", los cuales pueden ser detectados en muchos pacientes clasificados como NERD.¹⁰ De todos modos, aun con esta tecnología de última generación, la definición de "esofagitis de cambios mínimos" tiene una gran variabilidad entre observadores.

Si bien en la práctica el *test de los IBP* es muy utilizado para diagnóstico de NERD, es un método de baja especificidad. En consecuencia, para el diagnóstico de NERD se impone un estudio de pH con evaluación del índice sintomático (IS) y su probabilidad de correlación sintomática (SAP) con los eventos de reflujo. El IS debe ser $\geq 50\%$. La probabilidad de asociación sintomática (SAP-*Symptom Association Probability*) mayor del 95% indica que la probabilidad de que la asociación sea casual es inferior al 5%.¹¹

Clasificación

Siguiendo las recomendaciones del Roma III, la ERGE-NERD se clasifica en tres grupos:¹²

- 1) NERD con pHmetría anormal. Aproximadamente el 50% de los casos.
- 2) NERD con pHmetría normal o casi normal pero con correlación sintomática (SAP +, IS +). Esófago hipersensible
- 3) NERD con pH normal sin correlación sintomática, pero con respuesta positiva a los IBP. Se los incluye actualmente como NERD.

Los pacientes con pirosis, sin lesiones en la mucosa esofágica, prueba de pH en rango normal y ausencia de correlación sintomática y sin respuesta sintomática a los IBP se clasifican como pirosis funcional.

Conclusión: el diagnóstico de NERD se realiza por estudios de pH (pHmetría o pH-IM) y su correlación sintomática, en pacientes con síntomas típicos de reflujo y ausencia de lesiones endoscópicas visibles a la endoscopia de luz blanca.

Historia natural

Si bien la gran mayoría de los pacientes con NERD permanecen como NERD a lo largo de su vida, se ha comunicado que, aunque poco frecuentemente, los pacientes con NERD pueden progresar a esofagitis (ERD) aun bajo tratamiento con IBP. En cambio, se

conoce que la progresión de NERD a esófago de Barrett es muy rara.¹³

Uno de los factores involucrados en la progresión es la hernia hiatal (HH) por deslizamiento. La HH ha sido identificada como un importante factor para la progresión de NERD a ERD. En un estudio de 47 pacientes con NERD seguidos mediante una endoscopia anual por 5 años, la HH fue un factor de riesgo significativo para desarrollar ERD.¹⁴

Otro factor involucrado en la progresión de NERD a ERD es la persistencia de síntomas bajo tratamiento médico; en cambio los valores obtenidos con estudios de pH en el esófago no parecen ser un factor predictivo de progresión.¹⁵

Tratamiento

Como los pacientes con NERD no tienen esofagitis que curar y tampoco metaplasia intestinal ni riesgo de desarrollar adenocarcinoma de esófago, los objetivos terapéuticos en ellos se reducen a calmar los síntomas y mejorar su calidad de vida.

Objetivos del tratamiento en la NERD:

- Calmar los síntomas
- Mejorar la calidad de vida.

Tratamiento médico

Del mismo modo que para la ERD y el EB, el principal tratamiento médico de la NERD son los IBP. Numerosos trabajos han sido publicados sobre la eficacia de los IBP para calmar los síntomas. Los IBP son superiores a los bloqueantes H2 y a los placebos.

Hasta hace unos años la NERD era considerada una forma leve de la ERGE y patrimonio casi exclusivo de tratamiento médico. Sin embargo, el tratamiento médico es 20-30% menos eficaz en estos pacientes que en aquellos con ERD. Con dosis estándar de IBP los pacientes que cursan NERD responden menos al tratamiento que los pacientes con ERD y no mejoran demasiado con el aumento de la dosis. Menos del 50% de ellos logra una completa resolución de sus síntomas y menos del 75% refieren estar satisfechos con el tratamiento médico. En la NERD, el 30-40% de los pacientes con pirosis son parcial o completamente refractarios al tratamiento con IBP. La mayoría de los pacientes con ERGE y pirosis refractaria pertenecen a este fenotipo.¹⁶

Tratamiento quirúrgico

Tal vez como los pacientes con NERD no tienen lesión en la mucosa esofágica, la ERGE-NERD fue considerada durante muchos años por los médicos clínicos y/o gastroenterólogos como una forma leve de la ERGE. En consecuencia, la indicación quirúrgica no se consideraba una opción terapéutica. Sin embargo, en los últimos años la opción quirúrgica fue

incorporada a este grupo de pacientes especialmente por su disconformidad con la respuesta lograda con el tratamiento médico.

¿Qué pacientes con NERD pueden beneficiarse con una cirugía antirreflujo?

Perfil:

- Sintomáticos
- No satisfechos con el tratamiento médico
- Con deterioro de su calidad de vida
- Con pH patológico (NERD y pH+).

Desde el punto de vista del tratamiento, podríamos dividir a los pacientes con NERD en dos grandes grupos: aquellos que responden al tratamiento con IBP y aquellos que no obtienen la respuesta esperada o que están insatisfechos con el control sintomático obtenido y en consecuencia con su calidad de vida (Fig. 1).

Los pacientes NERD con respuesta a los IBP y dependientes, es decir, con recidiva de los síntomas al suspender el tratamiento médico, o los pacientes NERD que no quieren depender de una medicación o no confían en tomar medicación por tiempo indeterminado, o los pacientes con efectos adversos producidos por los IBP, si en ellos se demuestra con estudios de pH que tienen reflujo ácido y correlación sintomática, entonces pueden beneficiarse con un Nissen por laparoscopia.

NERD pH patológico. Los pacientes sin respuesta o con respuesta parcial o no satisfechos con el tratamiento con IBP, si se demuestra mediante estudios de pH que tienen reflujo ácido y correlación sintomática, pueden beneficiarse con un Nissen por laparoscopia.

NERD con pH en rango normal. Si estos pacientes tienen correlación sintomática con eventos de reflujo ácido, aun con pHmetría en rango normal, se clasifican como **esófago hipersensible**. En estos pacientes con NERD y pH normal, la pH-IM es un estudio de gran utilidad que permite comprobar episodios de reflujo débilmente ácidos o no ácidos con correlación sintomática y *score* sintomático positivo (IS +). Este grupo de pacientes, que no responden a los IBP (los IBP no resuelven los episodios de reflujo no ácido o débilmente ácidos), no están conformes con el tratamiento médico y tienen alterada su calidad de vida, pueden beneficiarse con una funduplicatura por laparoscopia.

¿Por qué se pueden beneficiar estos pacientes con una funduplicatura? Principalmente porque la funduplicatura corrige la hernia hiato, corrige la disfunción del cardias, aumenta la presión del EEI, disminuye el número de las RTEEI y evita los episodios de reflujo ácidos, débilmente ácidos y/o alcalinos. Está demostrado que la funduplicatura tiene una alta eficacia para el control de los síntomas típicos, especialmente en pacientes con

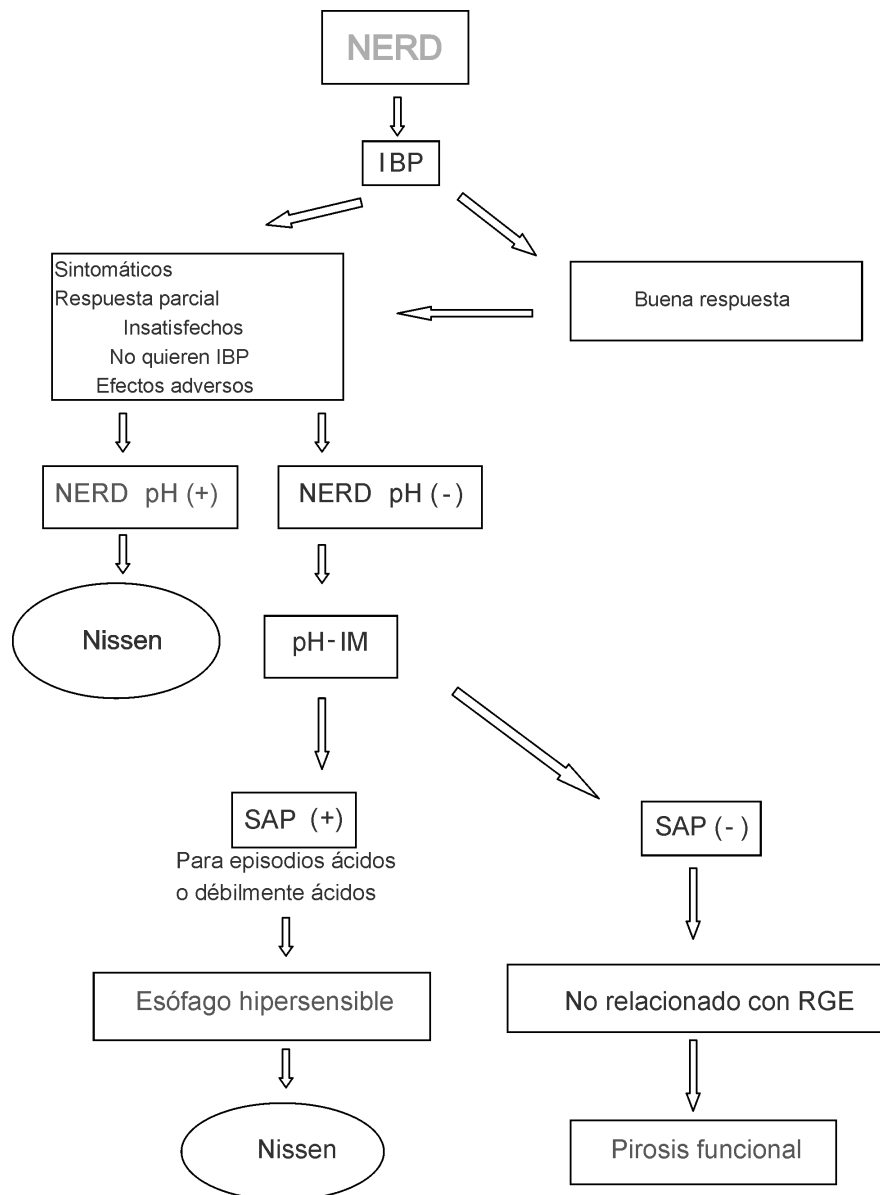


Figura 1. NERD. Algoritmo de estudio y tratamiento

pHmetría patológica independientemente del daño de la mucosa.¹⁷

Pirosis funcional. En cambio, en los pacientes con estudios de pH o pH-IM que no detectan reflujo patológico y/o no demuestran correlación sintomática con episodios de reflujo, en rango normal o débilmente ácido o no ácido, y cuyos síntomas no responden a los IBP, entonces los síntomas no deben atribuirse a reflujo gastroesofágico.

A este grupo de pacientes se los clasifica como **pirosis funcional**. En ellos la prevalencia de dispepsia, colon irritable o trastornos de ansiedad o de conducta es muy alta.

Resultados del tratamiento quirúrgico de la NERD con pHmetría patológica

El tratamiento quirúrgico está especialmente indicado para los pacientes con NERD que no encuentran respuesta a sus síntomas con el tratamiento médico y en los que se comprueba la relación de los síntomas con episodios de reflujo gastroesofágico.

La disconformidad de algunos pacientes con el tratamiento con IBP, la demostración de correlación sintomática con episodios de reflujo ácido aun con pHmetría de rango normal y/o la comprobación de síntomas típicos relacionados con eventos de reflujo

débilmente ácidos y el afianzamiento de la cirugía antirreflujo por laparoscopia fueron abriendo el camino a esta última como una opción terapéutica para los pacientes con NERD.

En 1997, Watson analizó a 195 pacientes tratados quirúrgicamente con un Nissen por laparoscopia y los clasificó en tres grupos: ERD sin complicaciones, EB y/o estenosis y NERD. No halló diferencias significativas entre los tres grupos con respecto a los resultados obtenidos y consideró que el Nissen por laparoscopia es un procedimiento adecuado para pacientes con reflujo gastroesofágico objetivamente comprobado, independientemente del grado de esofagitis preoperatoria.¹⁸

Evaluación de los resultados de la funduplicatura en pacientes NERD

En la NERD, los resultados terapéuticos son evaluados, en general, de acuerdo con el control clínico posoperatorio de los síntomas, el índice de satisfacción de los pacientes, los *scores* de calidad de vida medidos con cuestionarios validados y el uso de IBP posfunduplicatura. En un estudio realizado en la *Mayo Clinic* se evaluó el control sintomático pos-Nissen en pacientes con ERD y con NERD. La funduplicatura mejoró significativamente los síntomas en ambos fenotipos y no se observaron diferencias significativas entre los dos grupos con respecto al control de los síntomas y al índice de satisfacción de los pacientes. Otros autores observaron los mismos resultados de la cirugía antirreflujo en ERD y NERD.¹⁷⁻¹⁹

Estos resultados dieron forma a un nuevo concepto y lo fortalecieron. La ausencia de lesión endoscópica en la mucosa esofágica en pacientes con ERGE y refractarios a los IBP no es una razón para abstenerse de indicar cirugía antirreflujo. En el año 2010, Broeders comunicó 117 pacientes con ERD y 96 pacientes con NERD y pH patológico tratados con un Nissen por laparoscopia y seguimiento alejado con evaluación de los síntomas y con prueba de pH. Broeders observó que pos-Nissen el 89% de los pacientes tenían los síntomas resueltos o mejorados y una notable y efectiva reducción de los valores previos de pH.²⁰

Kalmoz estudió pacientes con ERD y NERD tratados con funduplicatura y evaluados con un cuestionario validado (GIQLI: *Gastrointestinal Quality of Life Index*) con un seguimiento a 5 años y observó que el índice de calidad de vida posoperatorio en pacientes con ERD y NERD mejora significativamente comparado con el preoperatorio y se mantiene en el seguimiento alejado.²¹

Con la funduplicatura, la reducción de los síntomas y el uso de IBP en el posoperatorio alejado son similares en ERD y en NERD.^{17, 21}

Nosotros presentamos nuestra experiencia en pacientes con NERD tratados con Nissen por laparos-

copia ante el Congreso Argentino de Gastroenterología y Endoscopia realizado en Buenos Aires en 2010, con un alto índice de satisfacción de los pacientes y control sintomático.²²

Thibault observó mejores resultados en los *scores* de calidad de vida y en el control de los síntomas de reflujo en el hombre que en la mujer entre los pacientes con NERD. Las razones de esta influencia del género en los resultados de los pacientes con NERD y funduplicatura no están claras y podrían deberse a los estrógenos y/o a factores psicológicos.²³

Algunos resultados han demostrado mayor prevalencia de disfagia posoperatoria en pacientes con NERD que en pacientes con ERD.^{17,21}

En conclusión, la cirugía antirreflujo es una opción terapéutica válida para pacientes con síntomas persistentes bajo tratamiento médico, independientemente del aspecto endoscópico de la mucosa. Los pacientes con NERD y pHmetría positiva que no están satisfechos con el tratamiento médico y tienen alteración de su calidad de vida pueden beneficiarse con una funduplicatura por laparoscopia.

NERD con pH esofágico en rango normal. Esófago hipersensible y pirosis funcional

Los pacientes con NERD y pH esofágico dentro del rango normal se dividen en dos subgrupos.

1. Pacientes con pHmetría en rango normal pero con episodios de pirosis con eventos de reflujo ácido, SAP + (correlación sintomática positiva).

A este grupo claramente identificado de pacientes se los clasifica como **esófago hipersensible**. Este grupo fue primariamente ubicado en el de pirosis funcional y denominado esófago ácido sensitivo; actualmente se los agrupa entre los pacientes con NERD y se los clasifica como esófago hipersensible.⁷

El otro subgrupo incluye dos tipos de pacientes:

2A. Pacientes con síntomas, pHmetría dentro del rango normal y sin correlación sintomática para eventos de reflujo ácido, SAP (-), pero que **responden a los IBP**. Actualmente a estos pacientes también se los incluye en el grupo de pacientes con NERD de acuerdo con el Roma III. Estos pacientes representan el 45% de los pacientes de este grupo.

2B. Pacientes con síntomas, pHmetría dentro del rango normal y sin correlación sintomática para eventos de reflujo ácido (SAP -), que **NO responden a los IBP**. Este subgrupo de pacientes según los criterios de Roma III, se clasifican como **pirosis funcional** y no tienen relación alguna demostrada con reflujo gastroesofágico.

A propuesta del Comité de Alteraciones Funcionales del Esófago del grupo de expertos Roma, se denomina pirosis funcional a los episodios esporádicos de pirosis en ausencia de reflujo patológico, trastornos de la motilidad esofágica o de alteraciones morfológicas o metabólicas que los justifiquen.^{24,25}

Para estos pacientes con pirosis funcional se debe pensar en otro tipo de tratamiento sintomático, como terapias para el dolor o para los trastornos de conducta, y/o considerar otros diagnósticos como dispepsia o síndrome de colon irritable.

A pesar de su aplicación, la definición de la pirosis funcional según los criterios del grupo Roma es discutida. Se considera que subestima los episodios de reflujo débilmente ácidos y/o alcalinos. Desde hace unos años, los estudios con pH-IM combinada con la probabilidad de asociación sintomática (SAP), en pacientes con pirosis y sin lesiones en la mucosa esofágica, lograron reducir el porcentaje de pacientes clasificados como pirosis funcional.²⁶

Los estudios con pH-IM que permiten detectar episodios de reflujo ácido, débilmente ácido y/o alcalino y su correlación sintomática lograron un diagnóstico más certero de los distintos tipos de NERD. Especialmente se incrementó el porcentaje de pacientes con esófago hipersensible y disminuyó el porcentaje de pacientes clasificados como pirosis funcional (véase Fig. 1).

Esófago hipersensible

Se define como esófago hipersensible el caracterizado por una significativa relación sintomática entre episodios de reflujo ácido y síntomas, con un estudio de pH esofágico de rango normal.²⁵

Se considera necesario repetir, en estos casos, el estudio de pH con un intervalo razonable, ya que el 30% de los pacientes con síntomas de RGE y pH de rango normal en un estudio inicial tienen una prueba de pH patológico en la repetición.²⁷

Los pacientes con esófago hipersensible tienen una percepción aumentada de los episodios fisiológicos de reflujo y un umbral más bajo para el dolor. Esta hipersensibilidad ha sido explicada por tres mecanismos: sensibilización periférica, sensibilización central y por interacciones psiconeuroinmunológicas.²⁸

La mayoría de estos episodios de reflujo sintomático se desencadenan durante las RTEEI. En el esófago hipersensible, los estudios de pH son de rango normal con igual número de episodios débilmente ácidos que en los que tienen registros de pH patológico. Estos pacientes tienen también una sensibilidad mayor en la percepción de los episodios de reflujo no ácido o débilmente ácido.

El papel de los episodios de reflujo no ácido fue estudiado en 150 pacientes con NERD con pH-IM. El 58% tenía una exposición esofágica al ácido normal, el 15% de ellos tenían un SAP + (índice de probabilidad reflujo-síntomas) para ácido, el 12% un SAP + para episodios de reflujo no ácido y el 5% un SAP + para ambos.²⁹ Estos pacientes padecen de síntomas de reflujo en rango similar a los pacientes con ERD y tienen menor respuesta a los

IBP debido a que, aun con IBP, persisten los episodios de reflujo débilmente ácidos y tienen alterada su calidad de vida de manera similar a la de los pacientes con ERD. De modo tal que, si en estos pacientes se demuestra con pH-IM la correlación sintomática (SAP +) y un *score* sintomático > 50% (IS +), la funduplicatura es una opción terapéutica para detener los episodios de reflujo y controlar los síntomas.

Resultados quirúrgicos en el esófago hipersensible

La mayor comprensión de la fisiopatología de este grupo de pacientes permitió seleccionar, para tratamiento quirúrgico con funduplicatura por laparoscopia, a pacientes con diagnóstico de esófago hipersensible no respondedores al tratamiento con IBP. La funduplicatura reduce notablemente el número de episodios de reflujo gastroesofágico y de episodios de reflujo relacionados con las RTEEI. Las publicaciones son escasas pero los resultados observados con la funduplicatura son satisfactorios con un control sintomático pos-Nissen estadísticamente significativo ($P < 0,001$).^{30, 31}

El control sintomático obtenido con la funduplicatura en pacientes con esófago hipersensible es superior al logrado por el tratamiento médico. Bell no halló diferencias significativas para el control de la pirosis con IBP o sin ellos, pero la diferencia fue significativa con la funduplicatura.³²

La funduplicatura ha demostrado en el esófago hipersensible que disminuye en forma significativa el número de eventos sintomáticos demostrados con pHmetría ($p < 0,001$) y el *score* sintomático SI (-).³⁰

Los estudios realizados con cuestionarios validados demostraron que la funduplicatura mejora el *score* de los **índices** de calidad de vida en los pacientes con esófago hipersensible.³³ La funduplicatura laparoscópica resulta eficaz para restaurar una barrera antirreflujo para todos los tipos de reflujo, sean estos ácidos, alcalinos, débilmente ácidos, débilmente alcalinos y/o Gas.³⁴

Debido a la baja prevalencia de HH en este grupo, algunos cirujanos no cierran el hiato. Se ha descrito mayor incidencia de *gas bloating* en el posoperatorio de estos pacientes, aunque es necesario señalar que la prevalencia preoperatoria de síntomas dispépticos en ellos es más alta que en los pacientes con ERD o EB. Ha sido señalada también la importancia de un IS > 50% para obtener buenos resultados con la cirugía. En cambio, en los pacientes con esófago hipersensible y síntomas atípicos, los resultados logrados son inferiores.

En conclusión: la funduplicatura reduce la hernia hiatal, aumenta la presión y la longitud del EEI y proporciona buenos resultados en todos los fenotipos de la ERGE, independientemente del aspecto de la mucosa esofágica.

Diferencias entre Erd, Barrett y Nerd

Como lo hemos explicado a lo largo de toda esta presentación, la ERGE se puede clasificar desde el punto de vista endoscópico en pacientes con lesión de la mucosa (ERD y/o EB) o sin lesión de la mucosa esofágica (NERD). Sin embargo, dado que su comportamiento es bien diferente y tienen características especiales con implicación en el algoritmo de estudio y tratamiento, se ha propuesto clasificar a estos grupos como tres diferentes fenotipos de la ERGE.³⁵

Numerosas publicaciones han tratado el tema de la historia natural de la ERGE y de su cambio de fenotipo de NERD a ERD, de NERD a EB o de ERD a NERD. En este concepto integrador, a la NERD se la ha considerado como una forma leve de la ERGE y en consecuencia tratada en forma más conservadora, y al esófago de Barrett como la forma más severa por el riesgo de adenocarcinoma y por ello tratado en determinadas situaciones con una actitud más agresiva. Sin embargo, podríamos decir que ni la NERD es tan leve ya que la sintomatología y las alteraciones de la calidad de vida de los pacientes que la padecen es similar a la de los pacientes con ERD, ni el esófago de Barrett es tan maligno como para biopsiar a pacientes sin displasias todos los años.

Otro aspecto por considerar es que, aunque la fisiopatología es la misma, en lo referente al reflujo gastroesofágico, el tipo de reflujo y la percepción de los episodios son claramente diferentes. Algunas diferencias en las características clínicas, anatómicas y funcionales de estos pacientes han sido destacadas. La prevalencia de HH, la hipomotilidad en el esófago distal con ondas de baja amplitud (≤ 30 mm Hg) y la prevalencia de un EEI defectuoso son mayores en los pacientes con EB y ERD que en los pacientes con NERD. Los pacientes con NERD tienen menor daño estructural, solo el 58% tiene HH, tienen menor prevalencia de alteraciones de la motilidad esofágica e índices más bajos de pH < 4. La HH se encuentra presente en solo un pequeño grupo de pacientes con NERD. Cameron solo la halló en el 29% de los pacientes con NERD y, en cambio, en el 71% de los pacientes con esofagitis.³⁶

Los pacientes con HH tienen mayor prevalencia de un EEI defectuoso. Esto sugiere que la hernia hiatal cumple un papel importante en la severidad del reflujo. Esta hipótesis ha sido demostrada en un estudio de la Universidad de North Western que demostró que, en los pacientes con síntomas de RGE, el mayor riesgo para desarrollar esofagitis es la presencia de HH. El tamaño de la HH y la presión del EEI son factores determinantes para desarrollar esofagitis y su severidad.³⁷

Los pacientes con ERD o EB tienen más regurgitaciones y disfagia que los pacientes con NERD. Esto se corresponde con la mayor prevalencia de HH y un reflujo gastroesofágico más severo. Se ha señalado que, a más severidad de reflujo y/o daño de la mu-

cosa, mayores valores se determinan en las pruebas de exposición esofágica al ácido. Así, los mayores valores se obtienen en los estudios de pacientes con EB y con esofagitis grados C y D de la clasificación de Los Ángeles y menores en los pacientes con NERD. Esta mayor exposición al ácido detectado en los estudios está influenciada por el mayor reflujo nocturno de los pacientes con lesiones mucosas. Martínez y cols. demostraron que solo el 45,1% de los pacientes con NERD tienen una prueba de pH patológico comparado con el 75% de los pacientes con ERD y el 92,9% de los pacientes con esófago de Barrett. El promedio de episodios de reflujo fue de 95,3 en NERD y de 139,7 en ERD.³⁸

Sin embargo, esto último ha sido puesto en duda considerando que, en los pacientes con NERD y pHmetría patológica, solo en el 30-40% de los clasificados como NERD los valores son similares a los observados en los pacientes con ERD. En cambio, cuando se incluyen todos los pacientes con NERD con o sin pH patológico (esófago hipersensible), como sucede en algunas publicaciones, la media de los registros de pH del grupo NERD es inferior.

En cambio, la exposición nocturna esofágica al ácido es significativamente mayor en los pacientes con esofagitis Los Ángeles C o D que en los pacientes con NERD.³⁹ Si bien esto refleja un mayor daño estructural, no explica por qué unos pacientes desarrollan esofagitis y otros no.

Los pacientes con NERD tienen más síntomas atípicos o asociados no relacionados con el reflujo. La mayoría de los pacientes con manifestaciones extraesofágicas de la ERGE no tienen lesión en la mucosa esofágica.^{40,41}

El reflujo ácido combinado con reflujo duodenogástrico es mayor en pacientes con ERD y Barrett y ha sido comprobado solo en el 50% de los pacientes con NERD y en el 79% de los pacientes con ERD.

Estas diferencias tal vez justifiquen la diferente historia natural. Poco se conoce de la NERD al respecto, pero la progresión a ERD o a EB es muy poco frecuente.

Las complicaciones como úlceras y estenosis son más habituales en ERD y EB y muy poco probables en NERD. La regresión de EB a ERD o a NERD no ha sido demostrada.

La transformación de ERD a NERD es muy poco común; la recurrencia de los pacientes con ERD al suspender el tratamiento con IBP es a ERD.

Se ha descrito la progresión de ERD grados C o D a esófago de Barrett y es asumida como la gestación del Barrett y debida a la reepitelización de la mucosa esofágica en medio ácido con metaplasia columnar; asimismo ha sido observada experimentalmente y en el seguimiento de pacientes posesofagostomía.⁴²⁻⁴⁴ De todos modos existen pocas observaciones clínicas.

La progresión de NERD a adenocarcinoma no ha sido observada.

Por estas múltiples razones coincidimos en adoptar la clasificación de la ERGE en tres fenotipos diferentes: la enfermedad por reflujo erosiva (ERD), el esófago recubierto en su extremo distal por epitelio columnar (esófago de Barrett) y la enfermedad por reflujo no erosiva (NERD). Todos tienen diferente

evolución, se deben evaluar con distintos parámetros, presentan alteraciones funcionales de distinta magnitud, responden de diferente manera al tratamiento y tienen diferente riesgo de complicaciones y para desarrollar adenocarcinoma. Por ello fueron tratados por separado en este relato.

REFERENCIAS

- Vakil N, Van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R. Global consensus group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(8):1900-20.
- Dent J, Brun J, Fendrick A, et al. An evidence-based appraisal of reflux disease management-the Genval Workshop Report. *Gut*. 1999;44(Suppl 2):S1-S16.
- Hershovici T, Fass R. Nonerosive Reflux Disease (NERD). *J Neurogastroenterol Motil*. 2010;16(1):8-21.
- Fass R. Erosive esophagitis and nonerosive reflux disease (NERD): comparison of epidemiologic, physiologic, and therapeutic characteristics. *J Clin Gastroenterol*. 2007;41:131-7.
- McDougall NI, Johnston BT, Kee F, Collins JS, McFarland RJ, Love AH. Natural history of reflux oesophagitis: a 10 year follow up of its effect on patient symptomatology and quality of life. *Gut*. 1996;38(4):481-6.
- Kulig M, Leodolter A, Vieth M, Schulte E, Jaspersen D, Labenz J, et al. Quality of life in relation to symptoms in patients with gastro-oesophageal reflux disease an analysis based on the ProGERD initiative. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18(8):767-76.
- Achem S. The hypersensitive esophagus (Endoscopy Negative GERD). En: Loviscek L, Salis G, Pedrana R, Cavadas D, Kenny P, Soifer L. *Enfermedades del esófago. Actualización Clínico Terapéutica*. Buenos Aires: CAE; 2000.
- Farre R, Fornari F, Blondeau K, Vieth M, De Vos R, Bisschops R, et al. Acid and weakly acidic solutions impair mucosal integrity of distal exposed and proximal non-exposed human oesophagus. *Gut*. 2010;59(2):164-9.
- Vela MF, Craft BM, Sharma N, Freeman J, Hazen-Martin D. Refractory heartburn: comparison of intercellular space diameter in documented GERD vs. functional heartburn. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(5):844-50.
- Gupta N, Sharma P. Novel imaging for endoscopic evaluation of gastroesophageal reflux disease: seeing is believing. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(6):875-7.
- Weusten BL, Roelofs JJ, Akkermans LM, Van Berge Henegouwen GP, Smout AJ. The Symptom Association Probability: an improved method for symptom analysis of 24h esophageal pH data. *Gastroenterology*. 1994;107:1741-5.
- Drossman D. *Rome III: The functional gastrointestinal disorders*. 3rd ed. McLean VA: Degnon Associates; 2006. pp.369-418.
- Labenz J, Nocon M, Lind T, et al. Prospective follow-up data from the ProGERD study suggest that GERD is not a categorical disease. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(11):2457-62.
- Kawanishi M. Will symptomatic gastroesophageal reflux disease develop into reflux esophagitis?. *J Gastroenterol*. 2006;41(5):440-3.
- Pace F, Santalucia F, Bianchi Porro G. Natural history of gastroesophageal reflux disease without esophagitis. *Gut*. 1991;32:845-8.
- Fass R, Shapiro M, Dekel R, Sewell J. Systematic review: proton-pump inhibitor failure in gastro-oesophageal reflux disease--where next?. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;15;22(2): 79-94.
- Bammer T, Freeman M, Shahriari A, Hinder RA, DeVault KR, Achem S. Outcome of Laparoscopic Antireflux Surgery in Patients With Nonerosive Reflux Disease. *J Gastrointest Surg*. 2002; 6(5):730-7.
- Watson DI, Foreman D, Devitt PG, Jamieson GG. Preoperative endoscopic grading of esophagitis versus outcome after laparoscopic Nissen fundoplication. *Am J Gastroenterol*. 1997;92(2):222-5.
- Lord RVN, Demeester SR, Peters JH, Hagen JA, Elyssnia D, Sheth CT, Demeester TR. Hiatal Hernia, Lower Esophageal Sphincter Incompetence, and Effectiveness of Nissen Fundoplication in the Spectrum of Gastroesophageal Reflux Disease. *J Gastrointest Surg*. 2009;13:602-10.
- Broeders JA, Draaisma WA, Bredenoord AJ, Smout AJ, Broeders IA, Gooszen HG. Long-term outcome of Nissen fundoplication in non-erosive and erosive gastro-oesophageal reflux disease. *Br J Surg*. 2010;97:845-52.
- Kamolz T, Granderath FA, Schweiger UM, Pointner R. Laparoscopic Nissen fundoplication in patients with nonerosive reflux disease. Long-term quality-of-life assessment and surgical outcome. *Surg Endosc*. 2005;19(4):494-500.
- Loviscek LF, Park YS, Sánchez Andia A, Loviscek MF. Enfermedad por Reflujo No Erosiva y Nissen por Laparoscopia. *Rev Acta Gastroenterol Latinoam*. 2010; 40 (Supl 1. TO/O - 07): 10.
- Thibault R, Coron E, Sebillé V, Sacher-Huvelin S, Bruley D, Gournay J, et al. Antireflux surgery for non-erosive and erosive reflux disease in community practice. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24:621-32.
- Clouse RD, Richter JE, Heading RC, Janssens J, Wilson JA. *Functional esophageal disorders*. In: Drossman D (ed). *Roma II: the functional gastrointestinal disorders*. 2nd ed. Lawrence KS: Allen Press; 2000. p. 275.
- Galmiche JP, Clouse RE, Bálint A, Cook IJ, Kahrilas PJ, Paterson WG, Smout AJ. *Functional esophageal disorders*. *Gastroenterology*. 2006;130(5):1459-65.
- Savarino E, Marabotto E, Zentilin P, Frazzoni M, Sammito G, Bonfanti D, et al. The added value of impedance-pH monitoring to Rome III criteria in distinguishing functional heartburn from non-erosive reflux disease. *Dig Liver Dis*. 2011;43(7):542-7.
- Jamieson JR, Stein HJ, DeMeester TR, Bonavina L, Schwizer W, Hinder RA, Albertucci M. Ambulatory 24-h esophageal pH monitoring: normal values, optimal thresholds, specificity, sensitivity, and reproducibility. *Am J Gastroenterol*. 1992;87(9):1102-11.
- Knowles CH, Aziz Q. Visceral hypersensitivity in non-erosive reflux disease. *Gut*. 2008; 57(5):674-83.
- Savarino E, Zentilin P, Tutuian R, Pohl D, Casa DD, Frazzoni M, Cestari R, Savarino V. The role of nonacid reflux in NERD: lessons learned from impedance-pH monitoring in 150 patients off therapy. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(11):2685-93.
- Booth MI, Stratford J, Thompson E, Dehn TC. Laparoscopic anti-reflux surgery in the treatment of the acid-sensitive oesophagus. *Br J Surg*. 2001; 88(4):577-82.
- Leeder PC, Watson DI, Jamieson G. Laparoscopic fundoplication for patients with symptoms but no objective evidence of gastroesophageal reflux. *Dis Esoph*. 2002;15:309-14.
- Bell RCW, Bell RC, Hanna P, Brubaker S. Laparoscopic fundoplication for symptomatic but physiologic gastroesophageal reflux. *J Gastrointest Surg*. 2005;5(5):462-7.
- Broeders JA, Draaisma WA, Bredenoord AJ, Devries DR, Rijnhart-dejong HG, Smout AJ, Gooszen HG. Oesophageal acid hypersensitivity is not a contraindication to Nissen fundoplication. *Br J Surg*. 2009;96:1023-30.
- Roman S, Poncet G, Serraj I, Zerbib F, Boulez J, Mion F. Characterization of reflux events after fundoplication using combined impedance-pH recording. *Br J Surg*. 2007;94(1):48-52.
- Fass R, Ofman JJ. Gastroesophageal reflux disease should we adopt a new conceptual framework?. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(8):1901-9.
- Cameron AJ. Barrett's esophagus: prevalence and size of hiatal hernia. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(8):2054-9.
- Jones MP, Sloan SS, Rabine JC, et al. Hiatal hernia size is the

- dominant determinant of esophagitis presence and severity in gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(6):1711-7.
38. Martínez SD, Malagon IB, Garewal HS, Cui H, Fass R. Non-erosive reflux disease. NERD acid reflux and symptom patterns. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;15;17(4):537-45.
 39. Frazzoni M, De Micheli E, Savarino V. Different patterns of oesophageal acid exposure distinguish complicated reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;18:1091-8.
 40. Bradley LA, Richter JE, Pulliam TJ, Haile JM, Scarinci IC, Schan CA, Dalton CB, Salley AN. The relationship between stress and symptoms of gastroesophageal reflux: the influence of psychological factors. *Am J Gastroenterol.* 1993;88(1):11-9.
 41. Richter JE. Extraesophageal presentations of gastroesophageal reflux disease. *Semin Gastrointest Dis.* 1997;8(2):75-89.
 42. Wetscher GJ, Profanter C, Gadenstätter M, Perdakis G, Glaser K, Hinder RA. Medical treatment of gastroesophageal reflux disease does not prevent the development of Barrett's metaplasia and poor esophageal body motility. *Langenbecks Arch Chir.* 1997;382(2):95-9.
 43. Bremner CG, Lynch VP, Ellis FH Jr. Barrett's esophagus: congenital or acquired? An experimental study of esophageal mucosal regeneration in the dog. *Surgery.* 1970;68(1):209-16.
 44. Hamilton SR, Yardley JH. Regenerative of cardiac type mucosa and acquisition of Barrett mucosa after esophagogastronomy. *Gastroenterology.* 1977;72: 669-75.

OBESIDAD Y ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO

Introducción

Según la OMS (Organización Mundial de la Salud) se define obesidad cuando el IMC (índice de masa corporal, cociente entre la estatura y el peso de un individuo al cuadrado; BMI, por sus siglas en inglés) es igual o superior a 30 kg/m².

La prevalencia de la obesidad y de la ERGE ha aumentado en las últimas décadas. Se calcula que el 69,2% de los adultos en los Estados Unidos tienen sobrepeso y que el 35,9% son obesos.¹ La prevalencia de ERGE en la población general ha sido estimada entre el 12 y el 30%² y en los obesos entre 37-72%.^{3,4}

La obesidad es un factor de riesgo conocido para ERGE y a su vez esta última es considerada una comorbilidad de los pacientes obesos. Sin embargo, la prevalencia de ERGE en los pacientes obesos y su mecanismo fisiopatológico es tema de continuo debate.

El mecanismo por el cual se genera el reflujo gastroesofágico es el fracaso de la barrera antirreflujo que incluye principalmente un compromiso del esfínter esofágico inferior (EEI) y del hiato esofágico. La función del EEI depende directamente de su presión intrínseca (15-30 mm Hg), de su longitud total y de su longitud intraabdominal, y de la frecuencia y duración de sus relajaciones transitorias (RTEEI). A su vez, depende indirectamente del gradiente de presión entre el esófago y el estómago. Se presupone que estos parámetros estarían afectados o potencialmente afectados en los pacientes obesos. Sin embargo, los estudios al respecto son controvertidos.

Comparando 43 pacientes con obesidad severa y un grupo de voluntarios sanos, Iovino observó que, en los primeros, la presión del EEI era de 11,9 ± 5,3 mm Hg vs. 15,9 ± 2,7 mm Hg del grupo control. A su vez, en el 51% del grupo con obesidad se demostró reflujo gastroesofágico patológico.⁵

Resultados similares arrojó el trabajo de Ayazi del grupo de DeMeester, donde al analizar a 1659 pacientes con síntomas de reflujo describieron que la prevalencia de defectos mecánicos en el EEI aumentaba con el aumento del BMI. En este trabajo, el 55% de los pacientes obesos presentaron un EEI defectuoso.⁶

Sin embargo, otros autores, estudiando una amplia cohorte de pacientes con ERGE, describieron que el 62 % de los pacientes con obesidad presentaban un EEI con presión normal y/o elevada. Los autores de este trabajo intentaron explicar dichos hallazgos informando que la presión y la longitud del EEI son independientes del *score* de DeMeester patológico y que los pacientes con obesidad presentan RGE independientemente de que la presión del EEI sea normal o aumentada. Por lo tanto este grupo sostiene que el mecanismo fisiopatológico de la ERGE en los pacientes obesos sería diferente del de los no obesos y, en consecuencia, sugieren para aquellos un enfoque terapéutico diferente, el cual debería ser analizado y estudiado en futuros trabajos.⁷

Para otros autores, las relajaciones transitorias del EEI serían el mecanismo más importante de la ERGE en los obesos.⁸ En los trabajos de Pandolfino del grupo de Chicago, basados en los hallazgos de la manometría de alta resolución asociados a los de la radiología (esofagograma) en pacientes normales, se lee que los factores intervinientes en las relajaciones transitorias son la relajación del EEI, la inhibición del hiato esofágico, el acortamiento esofágico y el gradiente de presión positiva desde el estómago hacia el esófago.⁹ Continuando con la misma línea de investigación, Wu estudió pacientes obesos sin ERGE e informó mayor frecuencia de relajaciones transitorias en comparación con los pacientes sin sobrepeso, pero a su vez, no observó diferencias entre ambos grupos en la presión del EEI y en su longitud.¹⁰

En síntesis, no está claro el mecanismo por el cual la ERGE es más frecuente en los pacientes obesos. Existen muchos factores en estos pacientes que podrían producir un impacto negativo sobre la barrera antirreflujo. El aumento del volumen visceral y de la presión intraabdominal que se traduce en un aumento de la presión intragástrica son factores reconocidos predisponentes de reflujo y están presentes en los obesos. Una compresión extrínseca, por presión visceral, sobre el hiato esofágico y la unión gastroesofágica en presencia de hernia hiatal parecerían ser los factores intervinientes **más representa-**

tivos.¹¹⁻¹³ Los obesos presentan mayor incidencia de hernia hiatal; el efecto negativo de esta sobre el EEI sería mayor que la obesidad misma. Es por ello que resulta muy difícil definir con exactitud los factores más comprometidos en la provocación de reflujo en los pacientes obesos. Probablemente no en todos los pacientes intervengan los mismos factores y ello explicaría la diversidad de los resultados obtenidos con estudios funcionales mostrados en la literatura.

¿Cuál es la conducta para tomar frente a un paciente obeso con ERGE refractaria al tratamiento médico?

Si bien la funduplicatura laparoscópica es la técnica quirúrgica estándar para el control del reflujo gastroesofágico, existe una gran controversia respecto de los resultados a largo plazo de la funduplicatura en los pacientes obesos y aún menos información existe sobre sus resultados en pacientes con obesidad mórbida. Tomando en cuenta que uno de los factores predominantes de fracaso de una funduplicatura es la recidiva de la hernia hiatal o la migración de la funduplicatura hacia el tórax¹⁴ y conociendo que los pacientes obesos presentan mayor incidencia de hernia hiatal que los pacientes con BMI normal por los factores descriptos anteriormente,^{15,16} es razonable pensar que la obesidad mórbida es un factor de riesgo para el fracaso de la funduplicatura, por mayor posibilidad de recidiva por aumento de la presión intraabdominal, y, en consecuencia, estos pacientes deberían ser tratados con un *bypass* gástrico. Este razonamiento es avalado por algunos autores que han informado mayor índice de fallos y/o recidivas en los pacientes con BMI > 30.^{17,18} Un estudio que analizó a 224 pacientes consecutivos tratados con una funduplicatura de Nissen informó una recidiva sintomática del 22,9% en pacientes obesos vs. un 4,5% en pacientes con BMI normal.¹⁸ Zainabadi informó acerca de 7 pacientes obesos que habían sido operados con un Nissen, en los cuales se requirió una nueva cirugía para realizarles un *bypass* gástrico por recidiva sintomática del reflujo gastroesofágico, recomendando que en las reoperaciones por recidivas o recurrencias pos-Nissen en pacientes obesos, si bien es más riesgosa y demandante de tiempo, se debe realizar un *bypass* gástrico.¹⁹

Contrariamente, otros autores han demostrado que la obesidad no necesariamente representa un impacto adverso en los resultados del Nissen. Anvari y Bamerhriz, compararon los resultados del Nissen sobre 70 pacientes obesos y 70 no obesos. Luego de 42 meses de seguimiento no encontraron diferencias entre los dos grupos y concluyeron que la obesidad no afecta los resultados del Nissen.²⁰

Otros autores, en cambio, recomiendan realizar una cirugía bariátrica en aquellos pacientes con ERGE y BMI entre 35-39,9 y comorbilidades, así como en aquellos pacientes con BMI > 40.²¹

Patterson comparó los resultados del Nissen con los del *bypass* en los pacientes con obesidad mórbida y pirosis. Solo comparó a 6 pacientes en cada grupo con un seguimiento promedio de 16 meses. Si bien informó buenos resultados con el *bypass*, no pudo demostrar diferencias significativas entre ambos.²² Smith publicó su experiencia en 188 pacientes obesos mórbidos tratados con un *bypass* gástrico para la ERGE y solo 14 (7,5%) de ellos requirieron medicación en el posoperatorio.²³

Otros autores, comparando morbilidad y mortalidad entre el *bypass* y la funduplicatura de Nissen utilizando la base de datos de la *University Health System Consortium*, demostraron que el *bypass* gástrico en centros con experiencia es una cirugía con similar morbimortalidad y sin diferencias significativas con respecto al Nissen.²⁴

Un estudio reciente realizado por la Universidad de Wisconsin, tratando de determinar la conducta que siguen los cirujanos ante pacientes con ERGE y obesidad, analizó las respuestas recogidas sobre un cuestionario enviado a 550 miembros de SAGES (*Society of the American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons*): En pacientes con ERGE, ¿hasta qué BMI le indicaría una funduplicatura laparoscópica? El 94,4 % respondió que le haría una funduplicatura a aquellos pacientes con un BMI de 30, un 57,8% se lo haría a aquellos con un BMI de 35, solo el 19,5% a aquellos con un BMI de 40 y solo un 11,1% a aquellos con un BMI de 50.²⁵ Es evidente que existe cierta cautela en indicarle una funduplicatura a un paciente obeso con reflujo.

La SAGES en sus guías para el tratamiento quirúrgico de la ERGE recomienda el *bypass* gástrico como la opción más ventajosa y eficaz para el tratamiento de la ERGE en los pacientes con BMI > 40, ya que otorga beneficios adicionales, además del control del reflujo, que es el descenso de peso y la mejoría de sus comorbilidades.²⁶

Conclusión: hasta el momento no existe evidencia suficiente como para contraindicar una funduplicatura de Nissen laparoscópica en un paciente obeso con ERGE refractario al tratamiento médico. En aquellos pacientes con BMI entre 30 y 39 se deben evaluar la presencia de comorbilidades y sus expectativas. La experiencia del grupo quirúrgico con diferentes técnicas quirúrgicas es fundamental para la evolución del paciente. En cambio, respecto de los pacientes con obesidad mórbida (BMI > 40), hay consenso en que la cirugía bariátrica, preferentemente el *bypass* gástrico, está indicada. Esto se debe a que los pacientes con obesidad mórbida, en general, presentan importantes comorbilidades y el *bypass* los beneficia con un adecuado descenso de peso y ofrece un potencial beneficio para resolver sus comorbilidades incluida la ERGE. La indicación del *bypass* está indicada para lograr un descenso de peso corporal y mejoría y/o prevención de sus comorbilidades, colocando el tratamiento de la ERGE en un segundo plano como una comorbilidad más.

REFERENCIAS

- Flegal KM, Carroll MD, Kit BK, Ogden CL (2012) Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999-2010. *JAMA*. 2012;307(5):491-7.
- Chiocca JC, Olmos JA, Salis G, et al. Prevalence, clinical spectrum and atypical symptoms of gastro-oesophageal reflux in Argentina: a nationwide population-based study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;15;22(4):331-42.
- Hagen J, Deitel M, Khanna RK, Ilves R. Gastroesophageal reflux in the massively obese. *Int Surg*. 1987;72:1-3.
- Lundell L, Ruth M, Sandberg N, Bove-Nielsen M. Does massive obesity promote abnormal gastroesophageal reflux?. *Dig Dis Sci*. 1995;40:1632-5.
- Iovino P, Angrisani L, Tremolaterra F, Nirchio E, Ciannella M, Borrelli V, et al. Abnormal esophageal acid exposure is common in morbidly obese patients and improves after a successful Lap-band system implantation. *Surg Endosc*. 2002; 16:1631-5.
- Ayazi S, Hagen JA, Chan LS, DeMeester SR, Lin MW, Ayazi A, et al. Obesity and gastroesophageal reflux: quantifying the association between body mass index, esophageal acid exposure, and lower esophageal sphincter status in a large series of patients with reflux symptoms. *J Gastrointest Surg*. 2009;13: 1440-7.
- Herbella FA, Sweet MP, Tedesco P, Nipomnick I, Patti MG. Gastroesophageal reflux disease and obesity. Pathophysiology and implications for treatment. *J Gastrointest Surg*. 2007;11:286-90.
- Bahmeriz F, Dutta S, Allen CJ, Pottruff CG, Anvari M. Does laparoscopic antireflux surgery prevent the occurrence of transient lower esophageal sphincter relaxation?. *Surg Endosc*. 2003;17:1050-4.
- Pandolfino JE, Zhang QG, Ghosh SK, Han A, Boniquit C, Kahrilas PJ. Transient lower esophageal sphincter relaxations and reflux: mechanistic analysis using concurrent fluoroscopy and high-resolution manometry. *Gastroenterology*. 2006;131:1725-33.
- Wu JC, Mui LM, Cheung CM, Chan Y, Sung JJ. Obesity is associated with increased transient lower esophageal sphincter relaxation. *Gastroenterology*. 2007;132:883-9.
- Pandolfino JE, El-Serag HB, Zhang Q, Shah N, Ghosh SK, Kahrilas PJ. Obesity: a challenge to esophagogastric junction integrity. *Gastroenterology*. 2006;130: 639-49.
- Sugerman HJ, DeMaria EJ, Felton WL 3rd, Nakatsuka M, Sismanis A. Increased intra-abdominal pressure and cardiac filling pressures in obesity-associated pseudotumor cerebri. *Neurology*. 1997;49:507-11.
- de Vries DR, Van Herwaarden MA, Smout AJ, Samsom M. Gastroesophageal pressure gradients in gastroesophageal reflux disease: relations with hiatal hernia, body mass index, and esophageal acid exposure. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:1349-54.
- Awais O, Luketich JD, Schuchert MJ, Morse CR, Wilson J, Gooding WE, Landreneau RJ, Pennathur A. Reoperative antireflux surgery for failed fundoplication: an analysis of outcomes in 275 patients. *Ann Thorac Surg*. 2011; 92(3):1083-9.
- Musunuru S, Gould JC. Perioperative outcomes of surgical procedures for symptomatic fundoplication failure: a retrospective case-control study. *Surg Endosc*. 2012;26:838-42.
- Pandolfino JE, El-Serag HB, Zhang Q, Shah N, Ghosh SK, Kahrilas PJ. Obesity: a challenge to esophagogastric junction integrity. *Gastroenterology*. 2006;130:639-49.
- Morgenthal CB, Lin E, Shane MD, Hunter JG, Smith CD. Who will fail laparoscopic Nissen fundoplication? Preoperative prediction of long-term outcomes. *Surg Endosc*. 2007;21:1978-84.
- Pérez AR, Moncure AC, Rattner DW. Obesity adversely affects the outcome of antireflux operations. *Surg Endosc*. 2001;15:986-9.
- Zainabadi K, Courcoulas A, Raftopoulos I. Laparoscopic Revision of Nissen Fundoplication to Roux-en-Y gastric bypass in morbidly obese patients. *Surg Endosc*. 2008;22:2737-40.
- Anvari M, Bamehriz F. Outcome of laparoscopic Nissen fundoplication in patients with body mass index C35. *Surg Endosc*. 2006;20(2):230-4.
- Novack R, Krikhely A, Kurian M. Laparoscopic Surgery: Principles of patient selection and choice of operation. The SAGES Manual. Volume 2. Advanced Laparoscopy and Endoscopy. 3rd ed. 2012
- Patterson EJ, Davis DG, Khajanchee Y, Swanström LL. Comparison of objective outcomes following laparoscopic Nissen fundoplication versus laparoscopic gastric bypass in the morbidly obese with heartburn. *Surg Endosc*. 2003;17:1561-5.
- Smith SC, Edwards CB, Goodman GN. Symptomatic and clinical improvement in morbidly obese patients with gastroesophageal reflux disease following Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg*. 1997;7:479-84.
- Varela JE, Hinojosa MW, Nguyen NT. Laparoscopic fundoplication compared with laparoscopic gastric bypass in morbidly obese patients with gastroesophageal reflux disease. *Surg Obes Relat Dis*. 2009;5:139-43.
- Pagé MP, Kastenmeier A, Goldblatt M, Frelich M, Bosler M, Wallace J, Gould J. Medically refractory gastroesophageal reflux disease in the obese: What is the best surgical approach?. *Surg Endosc*. 2014;28(5):1500-4.
- Guidelines for Surgical Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease (GERD). 2009 <http://www.sages.org/publications/guidelines/guidelines-for-surgical-treatment-of-gastroesophageal-reflux-disease-gerd/>

ESÓFAGO ACORTADO

Introducción

Se define como esófago acortado la condición en la cual, durante la cirugía antirreflujo, no se logra obtener un apropiado descenso de la UGE (unión gastroesofágica) de al menos 3 cm por debajo del diafragma. Este valor de 3 cm se ha establecido como la longitud mínima apropiada como para poder confeccionar una funduplicatura de 2-3 cm sobre el esófago distal e intraabdominal y que esta quede posicionada en el abdomen libre de tensión. El esófago acortado es una complicación de la ERGE con consecuencia de esofagitis crónica severa. Se observa en un rango entre el 2 y el 20% de los pacientes sometidos a una cirugía antirreflujo.¹ Si bien actualmente la presencia de un esófago acortado se puede sospechar en los

estudios preoperatorios, el diagnóstico siempre se confirma durante la cirugía.

El debate acerca de la existencia o no del esófago corto es histórico y perdura hasta nuestros días. La controversia es tal, que incluye grupos quirúrgicos que han informado no haber visto nunca uno y por lo tanto dudan de su existencia y otros que describen una incidencia de hasta el 60%.^{2,3}

El esófago acortado se considera una complicación secundaria a la exposición crónica de la mucosa esofágica al ácido gástrico. Esta exposición genera una inflamación crónica en la pared esofágica con la consiguiente fibrosis y su retracción cicatrizal seguida de un acortamiento axial del esófago. Tal situación, mucho más evidente durante la época de las esofagitis severas panmurales, anterior al tratamiento de la ERGE con bloqueantes H2 o IBP, obligó a muchos

cirujanos a lidiar con esta situación durante la cirugía. En la década del 50, los trabajos de Allison y Barrett, ya mencionados en el capítulo correspondiente a esófago de Barrett, son una prueba elocuente de ello. En 1957, el cirujano inglés Leigh Collis propuso una técnica de alargamiento esofágico para resolver el acortamiento y así obtener un adecuado esófago intraabdominal.⁴ Esta técnica consiste en seccionar el fundus gástrico paralelamente al esófago inferior comenzando desde el ángulo de His. Una vez separado el fundus del esófago, con la parte superior de la curvatura menor del estómago se crea un neoesófago de 3,5 cm. Con esta novedosa técnica se intentó resolver el problema del esófago acortado aunque con riesgo de fístulas, estenosis y reflujo posoperatorio. En 1971, Pearson señaló la necesidad de adicionar una funduplicatura al Collis para controlar el reflujo y propuso una funduplicatura de 270° (Collis-Belsey).⁵ Años más tarde, Orringer y Sloan en la Universidad de Michigan utilizando suturas mecánicas lineales y adicionando la confección de una funduplicatura total (Collis-Nissen) informaron un mejor control del reflujo.⁶

En la era de los IBP algunas situaciones se fueron modificando. Las severas esofagitis transmuralas, las úlceras y estenosis secundarias a la ERGE pasaron a ser poco frecuentes. El hallazgo de un esófago acortado disminuyó su incidencia y así también la indicación del Collis como cirugía primaria. Las técnicas descritas para lograr un alargamiento esofágico se irían poco a poco modificando, primero con la aparición de las suturas mecánicas y luego con el advenimiento de la cirugía miniinvasiva laparoscópica.

A principios de la década del 90 comenzó el boom de la cirugía antirreflujo por laparoscopia, la cual demostró ser un procedimiento seguro y eficaz para el tratamiento del reflujo gastroesofágico. Sus resultados demostraron ser satisfactorios en el 85-90% de los pacientes a los 5 años de la cirugía.⁷ Sin embargo, con el seguimiento alejado se comenzaron a informar recidivas en un rango entre 2-30%, tanto sintomáticas como anatómicas.⁸⁻¹³ Si bien algunas de estas pueden ser tratadas con medicación con aceptables resultados, muchas requieren una cirugía de revisión.¹⁴ Estas recidivas fueron advertidas y comunicadas en mayor número que en la cirugía abierta; en el análisis de las causas resurgió el debate acerca de un esófago acortado inadvertido como una de las causas de recidiva. Comienza el debate sobre el esófago corto o acortado por reflujo en la era laparoscópica.

Algunos autores atribuyen las recidivas, en algunos casos, a una insuficiente disección mediastinal del esófago y/o a la presencia de un esófago acortado. La posibilidad de no advertir en una reoperación de revisión un esófago acortado o no lograr un buen esófago abdominal es condenar al paciente a repetir la recurrencia sintomática y/o de la hernia hiatal. El

alargamiento esofágico comenzó nuevamente a ser utilizado especialmente en las reoperaciones.

Actualmente, en otras situaciones, también se ha advertido la prevalencia de esófago acortado. Este debe sospecharse en presencia de hernias paraesofágicas, en las grandes hernias hiatales con estómagos intratorácicos de muchos años de evolución, en los esófagos de Barrett de segmento largo (LSBE) y/o en las úlceras y estenosis.

¿Cuál es la real incidencia del esófago corto? ¿Es posible diagnosticarlo en el preoperatorio?

El esófago corto se considera una complicación secundaria a la exposición crónica de la mucosa esofágica al ácido gástrico. Ante úlceras y/o estenosis pépticas, las cuales pueden verse muy bien con un estudio radiológico contrastado debe sospecharse un esófago acortado.

Con la medicación actual, altamente superior a la de hace 50 años, la incidencia de esofagitis severas crónicas y estenosis pépticas disminuyeron notablemente. Si bien esto impactó en la prevalencia de esófago corto, otros factores persisten en la prevalencia de esta complicación. En la era laparoscópica con el incremento notable de las cirugías antirreflujo en pacientes que no responden o no están satisfechos con el tratamiento médico, el esófago acortado por reflujo pasó de ser sospechado a inadvertido. Sin embargo, a pesar de las mejores condiciones clínicas con las cuales los pacientes llegan a la cirugía laparoscópica antirreflujo, la mayoría de los centros de referencia han informado una incidencia de esófago corto en un rango entre el 3 y el 20% en los pacientes sometidos a una cirugía antirreflujo.¹⁹ En 1995, el grupo de DeMeester en Los Ángeles comunicó 10 gastroplastias de Collis sobre 104 cirugías antirreflujo.¹⁵ En 1996, Swanstrom y cols. publicaron una prevalencia de esófago acortado del 2,9% en 238 cirugías antirreflujo realizadas en 4 años, mediante un Collis-Nissen.¹ El grupo de Hunter en el año 2003 informó 16 (11,2%) Collis-Nissen sobre 143 cirugías antirreflujo realizadas en 1 año.¹⁶ El grupo italiano en su estudio multicéntrico que incluyó 8 centros refirió una prevalencia del 20% de esófago acortado.¹⁷ Durand, en un estudio reciente en la Argentina, comunicó un 6,4% de Collis-Nissen sobre 171 cirugías antirreflujo.¹⁸ Estas publicaciones demuestran que, en casi todas las series, los cirujanos se han tenido que enfrentar con esta situación. Si las series incluyen las hernias paraesofágicas y/o las reoperaciones por recidivas, la prevalencia sería aún mayor.

Detectar o sospechar un esófago acortado en el preoperatorio es de gran ayuda para planificar la cirugía en el caso de confirmar la sospecha durante la operación.

Muchos investigadores, incluido el mismo Collis, han intentado determinar con estudios preoperatorio-

rios la detección de un esófago acortado. Se han recomendado varios estudios para detectar un esófago acortado. Tal vez uno solo no sea suficiente.

Se puede sospechar un acortamiento esofágico con una medición endoscópica. O con la localización del cambio del potencial eléctrico entre el esófago y el estómago, o con mediciones externas y longitudinales del tórax, y también con la medición de la longitud esofágica por manometría. Si bien ninguna de ellas ha logrado ser completamente certera, han sido de gran ayuda para poder reconocer y definir los factores de riesgo. Se consideran factores de riesgo de esófago acortado: una hernia hiatal mayor de 5 cm por radioscopia, pacientes con reflujo gastroesofágico de varios años de evolución, la determinación de una disminución de la longitud del esófago por manometría, esofagitis severas, las estenosis pépticas, el esófago de Barrett de segmento largo (> de 3 cm) cuantos más cm de metaplasia más riesgo de esófago acortado y las recidivas, especialmente con migración de la funduplicatura hacia el mediastino.

Síntesis: a través de los estudios preoperatorios (endoscopia, radiología contrastada por vía oral y manometría) se puede sospechar la presencia de un esófago acortado y de esa manera planificar una cirugía de mayor complejidad para el caso de confirmar la sospecha durante la cirugía. El diagnóstico definitivo de un esófago acortado se obtiene durante la cirugía, luego de realizar una amplia disección mediastinal del esófago y a pesar de ello no poder lograr un descenso de la UGE de al menos 3 cm por debajo del diafragma. Si bien el porcentaje de sospecha preoperatoria de esófago acortado es muy variable, entre un 2 y un 15% de las cirugías antirreflujo, solo el 20-40% de estos supuestos esófagos acortados en los estudios preoperatorios se confirman durante la disección.^{1-5,20}

¿Qué hacer frente un esófago acortado?

Existen varias opciones para resolver un acortamiento esofágico, desde una amplia disección mediastinal del esófago, la sección de ambos nervios vagos, la diversión duodenal total (DDT), la gastroplastia de Collis, hasta la confección de una funduplicatura intratorácica o la resección esofágica.

Swanstrom describió 3 grupos de pacientes:¹

Aquellos con sospecha preoperatoria de esófago corto, pero en los cuales se logra una adecuada reducción de la UGE durante la cirugía.

Aquellos con sospecha preoperatoria de esófago corto, que requieren una extensa disección mediastinal del esófago para lograr un adecuado descenso de la UEG hacia el abdomen.

Aquellos con un verdadero esófago acortado que requieren una cirugía de alargamiento esofágico.

Por ello antes de decidir la realización de una operación de Collis es importante seguir los pasos y

principios fundamentales que se requieren en cualquier cirugía antirreflujo. Estos son: reducir la hernia hiatal, bajando el estómago hacia el abdomen o todo el contenido herniario en los casos de las hernias paraesofágicas, y disección del saco herniario en estas últimas; liberar y movilizar el fundus gástrico seccionando los vasos cortos y las adherencias de su cara posterior. Si luego de realizar estos pasos no se puede identificar la UGE, especialmente en las reoperaciones, se debe realizar una endoscopia intraoperatoria. Si, una vez localizada la UGE y a pesar de una extensa disección mediastinal del esófago, es imposible lograr un suficiente esófago abdominal de al menos 3 cm por debajo del diafragma y sin tensión, entonces se debe plantear la realización de un alargamiento esofágico.

Probablemente esto ocurra con mayor frecuencia que lo informado en la literatura y por tal razón el acortamiento esofágico es más frecuentemente descrito en las reoperaciones por recidivas o recurrencias. De todos modos, el alargamiento esofágico genera reservas en muchos cirujanos. La realización de un Collis-Nissen continúa en discusión. En primer lugar, su confección por vía laparoscópica es difícil y requiere una lenta curva de aprendizaje debido a la baja incidencia del esófago corto. Tiene mayor morbilidad, demanda más tiempo y no es aconsejable que la realice un cirujano sin experiencia en cirugía esofágica. En segundo lugar, se han informado efectos adversos luego del Collis, como disfagia, enlentecimiento del *clearance* esofágico, fístulas difíciles de tratar, retardo en el vaciamiento gástrico, persistencia de reflujo ácido y esofagitis en un 36% de los casos. Debido a estos efectos no deseados y/o complicaciones se han descrito modificaciones de la técnica, como el *uncut* Collis, alargamiento esofágico sin seccionar el fundus, o la resección en cuña del fundus gástrico.

Como opciones al alargamiento esofágico se han descrito otras técnicas. El DDT es un enfoque distal para evitar la disección del hiato en las reoperaciones o en esofagitis severas con esófagos frágiles, realizando una resección gástrica distal y reconstrucción en Y de Roux. Fékété en 1970 comunicó su experiencia con la diversión duodenal (antrectomía, vagotomía y gastroyeyunostomía en Y de Roux) en esofagitis severas como un enfoque diferente del alargamiento esofágico.²¹ Si bien esta es eficaz para abolir cualquier tipo de reflujo, es criticada y genera resistencia por la necesidad de realizar una gastrectomía para resolver el reflujo. A pesar de ello, recientemente, algunas publicaciones han revalorizado la utilidad de la DDT en las reoperaciones. Oelschlager describió como alternativa previa a la confección de una operación de Collis, la sección de los nervios vagos para poder obtener un mayor descenso esofágico. Si bien la crítica a esta técnica serían los efectos adversos secundarios a la vagotomía, su trabajo informó no

haber presentado mayor incidencia de retraso en el vaciamiento gástrico, diarrea, *dumping*, distensión abdominal ni otros efectos adversos que podrían observarse en estos pacientes vagotomizados.²²

Técnica quirúrgica actual

La técnica de Collis en forma miniinvasiva requiere ciertos recursos como la endoscopia intraoperatoria y la utilización de suturas mecánicas. La técnica de Collis en forma miniinvasiva descrita por Swanstrom consiste en un doble abordaje, toracoscópico y laparoscópico, y requiere una sola sutura mecánica colocada paralelamente al esófago inferior comenzando en el ángulo de His. Así se crea con la parte superior de la curvatura menor del estómago un neoesófago de aproximadamente 3-4 cm. Luego se confecciona una funduplicatura total sobre el neoesófago.¹⁻²³

La técnica de Collis utilizada por Hunter se realiza en su totalidad por vía laparoscópica mediante una resección en forma de cuña (*wedge*) del fundus gástrico. Así queda confeccionado un neoesófago de 3-4 cm de longitud.²⁴

Lucketich realiza primero una ventana transgástrica mediante una sutura mecánica circular (EEA 25), aproximadamente 3 cm por debajo del ángulo de His y luego introduce, por ese orificio hacia el esófago y paralela a la curvatura menor, una sutura mecánica lineal cortante. Al no haber resección gástrica se utiliza dicho fundus remanente para la confección de una funduplicatura total "floppy" libre de tensión. Actualmente, Lucketich también utiliza la técnica de resección en cuña.²⁵

Seguimiento, resultados y complicaciones

Al analizar los resultados de esta técnica es importante poder diferenciar los resultados subjetivos de los objetivos obtenidos con estudios funcionales realizados en el posoperatorio.

Nason y cols,²⁶ en un estudio retrospectivo, analizaron las diferencias entre un amplio grupo de pacientes con hernias paraesofágicas (HHPE) gigantes (reconocido factor de riesgo para esófago corto) que habían sido sometidos a una operación de Collis-Nissen (CN), con otro grupo sin HHPE tratado con una funduplicatura de Nissen. Si bien en los dos grupos se observó una franca mejoría en la calidad de vida y en el alivio de los síntomas, el grupo tratado con un CN fue asociado a un menor porcentaje de pirosis y distensión abdominal posoperatoria. Otros autores realizaron una similar línea de investigación, comparando 27 pacientes tratados con un CN con 40 pacientes a los que se les realizó un Nissen. Evaluaron la calidad de vida y la motilidad esofágica por radiología. Estos autores informaron mejores índices de calidad de vida posoperatoria y mejores

resultados radiológicos en los pacientes con CN.²⁷ Continuando esta línea comparativa, Youssef y cols. cotejaron 14 CN con un grupo control de 120 pacientes tratados con un Nissen, en términos de mejoría sintomática, calidad de vida y el requerimiento de IBP. En ambos grupos se observó una franca mejoría sin evidenciarse una diferencia estadísticamente significativa entre ellos.²⁸

Estos resultados están principalmente dirigidos al control de los síntomas. Cuando a los pacientes con un alargamiento esofágico se los controla en el seguimiento mediante pHmetría, se observa una alta incidencia de pHmetrías patológicas. Jobe y Swanstrom estudiaron objetivamente a 15 pacientes con CN durante 14 meses. Analizaron los síntomas posoperatorios y también los resultados de los estudios como pHmetría, manometría y endoscopia con tinción con rojo Congo para detectar mucosa secretora de ácido. Informaron una mejoría posoperatoria de la pirosis de un 86%. Desde el punto de vista manométrico observaron un aumento de la presión del esfínter esofágico inferior (EEI) en un 93% y un aumento del 196% en la longitud del EEI. Los estudios de pH evidenciaron un 50% de los pacientes con exposición ácida patológica. Sin embargo, el 70% de estos eran asintomáticos. Todos los pacientes con pHmetría patológicas mostraron tinciones positivas para rojo Congo por encima de la funduplicatura.²⁹

Tales resultados concuerdan con los publicados por Martin y cols., donde el 30% de los pacientes con un CN y una marcada mejoría sintomática presentaron pHmetrías patológicas.⁽³⁰⁾ Lin y cols. publicaron sus resultados a 30 meses en 68 pacientes y también observaron diferencias entre los resultados subjetivos y objetivos. El 86% de los pacientes refirieron una mejoría clínica significativa en el posoperatorio y el 84% haber suspendido su mediación antirreflujo (IBP). Sin embargo, de 25 pacientes controlados con endoscopia y pHmetría, se detectó en el 84% de ellos una exposición ácida patológica y esofagitis.³¹

La explicación acerca de por qué estos pacientes presentan alto índice de exposición ácida podría radicar en la presencia de mucosa gástrica activa en el neoesófago. Este neoesófago en realidad está constituido por estómago y, por lo tanto, puede presentar mucosa activa sin la función motora propia del esófago. Por ello se observa que la motilidad distal del esófago disminuye luego del CN y también el *clearance* esofágico. La sumatoria de estos factores descriptos lleva a una mayor exposición ácida en el esófago distal por encima de la funduplicatura independiente del reflujo. Por lo tanto actualmente se aconseja estudiar periódicamente a todos los pacientes tratados con un CN, los cuales deben ser controlados con una pHmetría o pH-IM y, de ser esta patológica, comenzar con IBP, aunque el paciente se encuentre asintomático, para evitar la esofagitis y/o complicaciones posteriores.

Conclusión: el esófago acortado es poco frecuente. Los factores de riesgo son las úlceras y las estenosis, las grandes hernias hiatales, los pacientes con reflujo crónico de larga evolución, los pacientes con esófago de Barrett de segmento largo y las recidivas o recurrencias, especialmente aquella con migración hacia el tórax de la funduplicatura. En las

situaciones donde se han agotado todos los recursos para lograr una adecuada longitud esofágica con 3 cm de esófago abdominal, el Collis-Nissen puede ser una opción válida para lograr la confección de una funduplicatura sin tensión por debajo del diafragma con muy buenos resultados en el control de los síntomas.

REFERENCIAS

- Swanstrom LL, Marcus DR, Galloway GQ. Laparoscopic Collis gastroplasty is the treatment of choice for the shortened esophagus. *Am J Surg.* 1996; 71:477-81.
- Hill LD, Gelfand M, Bauermeister D. Simplified management of reflux esophagitis with stricture. *Ann Surg.* 1970;172:638-51.
- Pearson FG, Cooper JD, Patterson GA, Ramirez J, Todd TR. Gastroplasty and fundoplication for complex reflux problems: long-term results. *Ann Surg.* 1978;206:473-81.
- Collis JL. An operation for hiatus hernia with short esophagus. *J Thorac Surg.* 1957;34:768-78.
- Pearson FG, Langer B, Henderson R. Gastroplasty and Belsey hiatus hernia repair. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1971;60:50-63.
- Orringer M, Sloan H. Combined Collis-Nissen reconstruction of the esophagogastric junction. *Ann Thorac Surg.* 1978;25:16-21.
- Lafullarde T, Watson DI, Jamieson GG, Myers JC, Game PA, Devitt PG. Laparoscopic Nissen fundoplication: five-year results and beyond. *Arch Surg.* 2001;136:180-4.
- Little AG, Ferguson MK, Skinner DB. Reoperation for failed anti-reflux operations. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1986;91:511-7.
- DeMeester TR, Bonavina L, Albertucci EM. Nissen fundoplication for gastroesophageal reflux disease: evaluation of primary repair in 100 consecutive patients. *Ann Surg.* 1986;204:9-20.
- Hiebert CA, O'Mara, CS. The Belsey operation for hiatal hernia: a twenty-year experience. *Am J Surg.* 1997;137:532-5.
- Peters JH, DeMeester TR. Indications, benefits and outcomes of laparoscopic Nissen Fundoplication. *Dig Dis.* 1996;14:169-79.
- Hunter JG, Trus TL, Branum GD, Waring JP, Wood WC. A physiologic approach to laparoscopic fundoplication for gastroesophageal reflux disease. *Ann Surg.* 1996;223:673-87.
- Smith DC, McClusky DA, Rajad MA, Lederman AB, Hunter JG. When fundoplication fails: redo? *Ann Surg.* 2005;241:861-71.
- Morse C, Pennathur A, Luketich JD. Laparoscopic techniques in reoperation for failed antireflux repairs. In: Patterson GA, Pearson FG, Cooper JD, et al (eds). *Pearson's textbook of thoracic and esophageal surgery.* Philadelphia, PA: Churchill Livingstone; 2008:367-75.
- Kauer WK, Peters JH, DeMeester TR, Heimbucher J, Ireland AP, Bremner CG. A tailored approach to antireflux surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995;110:141-6; discussion 146-7.
- Terry M, Vernon A, Hunter J. Stapled-wedge Collis gastroplasty for the shortened esophagus. *Am J Surg.* 2004;188:195-9.
- Mattioli S, Lugaresi ML, Zaninotto G. The short esophagus: Intraoperative assessment of esophageal length. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;136:834-41.
- Durand L, Deantón R, Caracoché M, Covian E, Giménez M, Ferraina P, Swanstrom L. Short esophagus: Selection of patients for surgery and long term results. *Surg Endosc.* 2012;26(3):704-13.
- DeMeester S, DeMeester T. Editorial comment: the short esophagus: Going, going, gone? *Surgery.* 2003;133:564-7.
- Youssef YK, Shekar N, Lutfi R, Richards WO, Torquati A. Long-term evaluation of patient satisfaction and reflux symptoms after laparoscopic fundoplication with Collis gastroplasty. *Surg Endosc.* 2006;20:1702-5.
- Fékété F. Severe peptic esophagitis. Classification and therapeutic indications. *Ann Chir.* 1991;45(4):322-6.
- Oelschlager BK, Yamamoto K, Woltman T, Pellegrini C. Vagotomy During Hiatal Hernia Repair: A Benign Esophageal Lengthening Procedure. *J Gastrointest Surg.* 2008;12:1155-62.
- Awad ZT, Filipi CJ, Mittal SK, Roth TA, Marsh RE, Shiino Y, Tomonaga T. Left-side thoroscopically assisted gastroplasty: a new technique for managing the shortened esophagus. *Surg Endosc.* 2000;14:508-12.
- Terry ML, Vernon A, Hunter JG. Stapled-wedge Collis gastroplasty for the shortened esophagus. *Am J Surg.* 2004;188:195-9.
- Awais O, Luketich JD, Schuchert MJ, Morse CR, Wilson J, Gooding WE, et al. Reoperative Antireflux Surgery for Failed Fundoplication: An Analysis of Outcomes in 275 Patients. *Ann Thorac Surg.* 2011 Sep;92(3):1083-9.
- Nason KS, Luketich JD, Awais O, Abbas G, Pennathur A, Landreneau RJ, Schuchert MJ (2011) Quality of life after Collis gastroplasty for short esophagus in patients with paraesophageal hernia. *Ann Thorac Surg.* 2011; 92:1854-60; discussion 1860-1851.
- Pirard L, Weerts JM, Buldgen B, Deben L, Dewandre JM, Francart D, et al. Is there a proper way to treat shortened oesophagus? *Acta Chir Belg.* 2010 May-Jun;110(3):275-9.
- Youssef YK, Shekar N, Lutfi R, Richards WO, Torquati A. Long-term evaluation of patient satisfaction and reflux symptoms after laparoscopic fundoplication with Collis gastroplasty. *Surg Endosc.* 2006;20:1702-5.
- Jobe BA, Horvath KD, Swanstrom LL. Postoperative function following laparoscopic Collis gastroplasty for shortened esophagus. *Arch Surg.* 1998;133:867-74.
- Martin CJ, Cox MR, Cade RJ. Collis-Nissen gastroplasty fundoplication for complicated gastro-oesophageal reflux disease. *Aust N Z J Surg.* 1992;62:126-9.
- Lin E, Swafford V, Chadalavada R, Ramshaw BJ, Smith CD. Disparity between symptomatic and physiologic outcomes following esophageal lengthening procedures for antireflux surgery. *J Gastrointest Surg.* 2004;8:31-9; discussion 38-9.

