



**Actas de la Asociación Argentina de Cirugía**  
Registro Nacional de la Propiedad Intelectual N° 687.145

## **85° Congreso Argentino de Cirugía**

**58° Congreso Argentino de Cirugía Torácica**  
**41° Jornadas Argentinas de Angiología y Cirugía Cardiovascular**  
**39° Congreso Argentino de Coloproctología**  
**23° Jornadas Nacionales de Instrumentadores Quirúrgicos**  
**15° Jornadas Nacionales de Médicos Residentes de Cirugía General**  
**02° Jornadas de Cirugía Plástica y Reparadora**

Buenos Aires, 2014

Publicado bajo la dirección del Comité  
de Publicaciones de la Asociación  
Argentina de Cirugía  
Marcelo T. de Alvear 2415 (1122),  
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

AUTORIDADES ASOCIACIÓN ARGENTINA DE CIRUGÍA

---

**Presidente**

Dr. Luis T. Chiappetta Porras

**Vicepresidente 1º**

Dr. Ricardo A. Torres

**Vicepresidente 2º**

Dr. Juan Pekolj

**Secretario General**

Dr. Carlos M. Canullán

**Secretario de Actas**

Dr. Nicolás Rotholtz

**Tesorero**

Dr. Roberto A. Cerutti

**Protesorero**

Dr. Matías B. Quesada

**Vocales Titulares**

Dr. Ángel M. Vannelli

Dr. Ángel M. Minetti

Dr. Marcelo Nallar Dera

Dr. Oscar C. Imventarza

**Vocales Suplentes**

Dr. Javier Sánchez Alipio

Dr. H. Pablo Barros Schelotto

Dr. Hernán Roff

Dr. Carlos I. Maffassanti

Dr. Eduardo J. Cassone

Dr. A. Ariel Ferraro

**Director**

Dr. Martín E. Mihura

**Vicedirector**

Dr. José L. Tortosa

COMITÉ CONGRESO

---

**Presidente**

Dr. Juan Pekolj

**Vicepresidente**

Dr. Alejandro M. de la Torre

**Secretario General**

Dr. Carlos M. Canullán

**Secretarios**

Dr. Juan M. Fernández Vila

Dr. E. Martín Palavecino

Dr. Jorge E. Huerta

Dr. Rodrigo Sanchez Clariá

**Colaboradores**

Dr. Martín de Santibañes

Dr. Carlos I. Raffa

Dr. E. Daniel Pirchi

Dra. Carina A. Sequeira

Dra. Victoria Ardiles

SOCIEDAD ARGENTINA DE CIRUGÍA TORÁCICA

---

**Presidente**

Dr. Roberto H. Lamy

**Vicepresidente**

Dr. Horacio Abramson

**Secretario General**

Dr. Claudio A. Rúiz

**Tesorero**

Dr. Rubén A. Valiente

**Vocales**

Dr. Gustavo J. Segura

Dr. Gustavo A. Lyons

Dr. David E. Smith

Dr. Celestino Aranda

SOCIEDAD ARGENTINA DE ANGIOLOGÍA Y CIRUGÍA CARDIOVASCULAR

---

**Presidente**

Dr. E. Marcelo Pataro

**Vicepresidente**

Dr. J. Esteban Paolini

**Secretario General**

Dr. Marcelo A. Dándolo

SOCIEDAD ARGENTINA DE COLOPROCTOLOGÍA

---

**Presidente**

Dr. Jorge H. Arias

**Vicepresidente**

Dr. Jorge A. Latif

**Secretario General**

Dr. Carlos M. Lumi

**Secretario de Actas**

Dr. Marcelo J. Colinas

**Tesorero**

Dr. Fernando G. Bugallo

**Vocales Titulares**

Dr. Juan C. Patrón Uriburu

Dra. Karina A. Collía Avila

Dr. Gustavo L. Rossi

**Vocales Suplentes**

Dr. Mauricio A. Fantozzi

Dr. Sergio H. Labiano

Dr. Alejandro A. Moreira Grecco

COMITÉ CONGRESO DE COLOPROCTOLOGÍA

---

**Presidente**

Dr. Carlos R. Olivato

**Vicepresidente 1º**

Dr. Fabio O. Leiro

**Vicepresidente 2º**

Dr. Javier I. Villaggi

**Secretario General**

Dr. Marcelo J. Colinas

**Secretarios**

Dr. Eduardo A. Casaretto

Dr. Hector O. Baistrocchi

Dr. Mario C. Salomon

Dr. Angel M. Minetti

ASOCIACIÓN ARGENTINA DE MÉDICOS RESIDENTES DE CIRUGÍA GENERAL

---

**Presidente**

Dr. Carlos A. Lazzarino

**Vicepresidente 1º**

Dra. Patricio O. Actis

**Vicepresidente 2º**

Dr. Cecilia Bustos

**Secretaria General**

Dra. Magalí Chahdi Beltrame

JORNADAS NACIONALES DE MÉDICOS RESIDENTES DE CIRUGÍA GENERAL

---

**Presidente**

Dra. Sebastián Martorell

**Vicepresidente**

Dra. Victoria Santa María

**Secretaria**

Dra. Adelina Coturel

JORNADAS DE INSTRUMENTADORES QUIRÚRGICOS

---

**Presidente**

Lic. Alicia Apuzzo

**Secretaria**

Lic. María Laura Vezzoni

JORNADAS DE CIRUGÍA PLÁSTICA Y REPARADORA

---

**Presidente**

Dr. Alberto O. Rancati

**Vicepresidente**

Dr. Luis A. Ripetta

**Secretario**

Dr. Jorge A. Ciechowski

## Presidentes de los Congresos de la Asociación Argentina de Cirugía

Primero	(1928)	R. Armando Marotta	Cuadragésimo	(1969)	Adolfo M. Rey	Cuadragésimo	(1969)	Adolfo M. Rey
Segundo	(1930)	Eduardo F. Beláustegui	Cuadragésimo primero	(1970)	Andrés A. Santas	Cuadragésimo primero	(1970)	Andrés A. Santas
Tercero	(1931)	Ernesto Romagosa	Cuadragésimo segundo	(1971)	Juan V. Gurruchaga	Cuadragésimo segundo	(1971)	Juan V. Gurruchaga
Cuarto	(1932)	Arturo Zabala	Cuadragésimo tercero	(1972)	Diego E. Zavaleta	Cuadragésimo tercero	(1972)	Diego E. Zavaleta
Quinto	(1933)	Enrique Finochietto	Cuadragésimo cuarto	(1973)	Julio V. Uriburu	Cuadragésimo cuarto	(1973)	Julio V. Uriburu
Sexto	(1934)	José Arce	Cuadragésimo quinto	(1974)	Jorge Sánchez Zinny	Cuadragésimo quinto	(1974)	Jorge Sánchez Zinny
Séptimo	(1935)	Marcelo Viñas	Cuadragésimo sexto	(1975)	José M. Mainetti	Cuadragésimo sexto	(1975)	José M. Mainetti
Octavo	(1936)	Alejandro Ceballos	Cuadragésimo séptimo	(1976)	José A. García Castellanos	Cuadragésimo séptimo	(1976)	José A. García Castellanos
Noveno	(1937)	Luis A. Tamini	Cuadragésimo octavo	(1977)	Armando G. Russo	Cuadragésimo octavo	(1977)	Armando G. Russo
Décimo	(1938)	José M. Jorge	Cuadragésimo noveno	(1978)	Angel N. Bracco	Cuadragésimo noveno	(1978)	Angel N. Bracco
Undécimo	(1939)	Roberto Solé	Quincuagésimo	(1979)	Clemente J. Morel	Quincuagésimo	(1979)	Clemente J. Morel
Duodécimo	(1940)	Alberto Baraldi	Quincuagesimoprimer	(1980)	Alberto E. Laurence	Quincuagesimoprimer	(1980)	Alberto E. Laurence
Decimotercero	(1941)	Arnaldo Caviglia	Quincuagesimosegundo	(1981)	Juan J. Boretti	Quincuagesimosegundo	(1981)	Juan J. Boretti
Decimocuarto	(1942)	Carlos Robertson Lavalle	Quincuagesimotercero	(1982)	Wolfgang G. Lange	Quincuagesimotercero	(1982)	Wolfgang G. Lange
Decimoquinto	(1943)	Oscar Copello	Quincuagesimocuarto	(1983)	Miguel A. Figueroa	Quincuagesimocuarto	(1983)	Miguel A. Figueroa
Decimosexto	(1944)	Pablo E. Mirizzi	Quincuagesimocuarto	(1984)	Jorge Manrique	Quincuagesimocuarto	(1984)	Jorge Manrique
Decimoséptimo	(1945)	Rodolfo E. Pasman	Quincuagesimoquinto	(1985)	Arturo E. Wilks	Quincuagesimoquinto	(1985)	Arturo E. Wilks
Decimooctavo	(1947)	Manuel Ruíz Moreno	Quincuagesimosexto	(1986)	Eduardo Schieppati	Quincuagesimosexto	(1986)	Eduardo Schieppati
Decimonoveno	(1948)	Oscar J. Cames	Quincuagesimoséptimo	(1987)	H. P. P. J. Achával Ayerza	Quincuagesimoséptimo	(1987)	H. P. P. J. Achával Ayerza
Vigésimo	(1949)	Adolfo E. Landívar	Quincuagesimoctavo	(1988)	Enrique M. Beveraggi	Quincuagesimoctavo	(1988)	Enrique M. Beveraggi
Vigesimoprimer	(1950)	Delfor del Valle	Quincuagesimonoveno	(1989)	Vicente P. Gutiérrez	Quincuagesimonoveno	(1989)	Vicente P. Gutiérrez
Vigesimosegundo	(1951)	Vicente Gutiérrez	Sexagésimo	(1990)	Jorge M. Moroni	Sexagésimo	(1990)	Jorge M. Moroni
Vigesimotercero	(1952)	Juan M. Allende	Sexagesimoprimer	(1991)	Santiago G. Perera	Sexagesimoprimer	(1991)	Santiago G. Perera
Vigesimocuarto	(1953)	Carlos J. Allende	Sexagesimosegundo	(1992)	Héctor D. Santángelo	Sexagesimosegundo	(1992)	Héctor D. Santángelo
Vigesimoquinto	(1954)	Federico E. Christman	Sexagesimotercero	(1993)	Alfredo Martínez Marull	Sexagesimotercero	(1993)	Alfredo Martínez Marull
Vigesimosexto	(1955)	Alejandro J. Pavlovsky	Sexagesimocuarto	(1994)	Claudio Barredo	Sexagesimocuarto	(1994)	Claudio Barredo
Vigesimoséptimo	(1956)	José A. Caeiro	Sexagesimoquinto	(1995)	Frutos E. Ortíz	Sexagesimoquinto	(1995)	Frutos E. Ortíz
Vigesimoctavo	(1957)	Carlos E. Ottolenghi	Sexagesimosexto	(1996)	Luis V. Gutiérrez	Sexagesimosexto	(1996)	Luis V. Gutiérrez
Vigesimonoveno	(1958)	Carlos E. Velasco Suárez	Sexagesimoséptimo	(1997)	Leonardo H. Mc Lean	Sexagesimoséptimo	(1997)	Leonardo H. Mc Lean
Trigésimo	(1959)	Mario M. J. Brea	Sexagesimoctavo	(1998)	Jorge R. Defelitto	Sexagesimoctavo	(1998)	Jorge R. Defelitto
Trigesimoprimer	(1960)	Wenceslao Tejerina Fotheringham	Sexagesimonoveno	(1999)	H. Pablo Curutchet	Sexagesimonoveno	(1999)	H. Pablo Curutchet
Trigesimosegundo	(1961)	Angel F. San Martín	Septuagésimo	(2000)	Eduardo N. Saad	Septuagésimo	(2000)	Eduardo N. Saad
Trigesimotercero	(1962)	Juan R. Michans	Septuagesimoprimer	(2001)	Luis Gramática	Septuagesimoprimer	(2001)	Luis Gramática
Trigesimocuarto	(1963)	Alfredo Llambías	Septuagesimosegundo	(2002)	Roberto N. Pradier	Septuagesimosegundo	(2002)	Roberto N. Pradier
Trigesimoquinto	(1964)	José E. Rivarola	Septuagesimotercer	(2003)	Enrique A. Sívori	Septuagesimotercer	(2003)	Enrique A. Sívori
Trigesimosexto	(1965)	Alberto E. Baila	Septuagesimocuarto	(2004)	Hugo R. Amarillo	Septuagesimocuarto	(2004)	Hugo R. Amarillo
Trigesimoséptimo	(1965)	Guillermo Belleville	Septuagesimoquinto	(2005)	Pedro A. Ferraina	Septuagesimoquinto	(2005)	Pedro A. Ferraina
Trigesimoctavo	(1967)	Aníbal J. Introzzi	Septuagesimosexto	(2006)	Alejandro S. Oría	Septuagesimosexto	(2006)	Alejandro S. Oría
Trigesimonoveno	(1968)	Iván Goñi Moreno	Septuagesimoséptimo	(2007)	Eduardo Cassone	Septuagesimoséptimo	(2007)	Eduardo Cassone
Cuadragésimo	(1969)	Adolfo M. Rey	Septuagesimoctavo	(2008)	Eduardo de Santibañes	Septuagesimoctavo	(2008)	Eduardo de Santibañes
Cuadragésimo primero	(1970)	Andrés A. Santas	Septuagesimonoveno	(2009)	Claudio Iribarren	Septuagesimonoveno	(2009)	Claudio Iribarren
Cuadragésimo segundo	(1971)	Juan V. Gurruchaga	Octogésimo	(2010)	Octavio Gil	Octogésimo	(2010)	Octavio Gil
			Octogésimoprimer	(2011)	Norberto A. Mezzadri	Octogésimoprimer	(2011)	Norberto A. Mezzadri
			Octogésimosegundo	(2012)	Luis T. Chiappetta Porras	Octogésimosegundo	(2012)	Luis T. Chiappetta Porras
			Octogésimotercero	(2013)	Ricardo A. Torres	Octogésimotercero	(2013)	Ricardo A. Torres
			Octogésimocuarto	(2014)	Juan Pekolj	Octogésimocuarto	(2014)	Juan Pekolj
			Octogésimoquinto			Octogésimoquinto		



# Relato Oficial 85° Congreso Argentino de Cirugía 2014

## Año 2014 | Número Extraordinario

### INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y CIRUGÍA

J. Clemente Raimondi\*

Carlos A. Vaccaro\*\*

- \* Director - Profesor Titular del Laboratorio y Programa de Trasplante  
Profesor Adjunto de Cirugía  
Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional de La Plata

**Colaboradores:**

*Principal*

Natalia Lausada, *Profesora Adjunta del Laboratorio y Programa de Trasplante*

*Asistentes*

María Inés Urrutia, *Profesora de Bioestadística Departamento de Posgrado*

Pablo Stringa, *Docente Diplomado del Laboratorio y Programa de Trasplante (Becario CONICET).*

*Revisores críticos*

Gabriel Carri, Marisa Cobos, Ana Lía Errecalde, Octavio Gil, Sung Ho Hyon, Javier Lendoire, Roberto Tanús, Luis Touceda

- \*\* Doctor en Medicina  
Docente Autorizado Universidad de Buenos Aires  
Especialista en Cirugía General y Coloproctología  
Director de Carrera de Especialista en Coloproctología  
Subjefe del Sector de Coloproctología  
Director del Programa de Cáncer Hereditario

**Colaboradores:**

Diego Giunta, *Coordinador del Área de Investigación del Servicio de Clínica Médica*

*Coordinadora del Comité de Ética*

Rosa Pace, *Cirujana, Máster en Bioética*

Karin Kopitowsk, *Jefa del Servicio de Medicina Familia. Coordinadora del Comité de Ética de Protocolos de Investigación*

*Revisores críticos*

Miguel Ayerza, Juan Pekolj, Eduardo de Santibañes, Ricardo García-Mónaco, Emilio Varela, Juan Mattera, Fernán González Bernaldo de Quirós, Fernando Bonadeo, Marcelo Figari, Gustavo Rossi, Sung Ho Hyon, Enrique Sívori, Agustín Ciapponi, Luis Cattogio, Inés Sammartino.

# ÍNDICE

## PARTE I: INVESTIGACIÓN BÁSICA *Dr. J. Clemente Raimondi*

<b>PROLOGO</b>		3
<b>INTRODUCCIÓN</b>		4
<b>SECCIÓN I</b>	Investigación básica-traslacional: implicancia en la cirugía Relación con la investigación clínica en cirugía	5 5
<b>SECCIÓN II</b>	Modelos experimentales Papel de los animales de laboratorio	6 6
<b>SECCIÓN III</b>	Técnica de diseño experimental	8
<b>SECCIÓN IV</b>	Bioética en el uso de los animales de laboratorio	10
<b>SECCIÓN V</b>	Obtención de recursos	11
<b>SECCIÓN VI</b>	Referentes nacionales <i>Dr. Pablo Argibay</i> Hospital Italiano de Buenos Aires. Instituto de Ciencias Básicas y Medicina Experimental <i>Dr. Gabriel Gondolesi</i> Universidad Dr. René G. Favaloro-Hospital Universitario Fundación Favaloro Instituto de Trasplante Multiorgánico <i>Dra. Natalia Lausada</i> Facultad de Ciencias Médicas-Universidad Nacional de La Plata Laboratorio de Trasplante de Órganos	12 13 14
<b>SECCIÓN VII</b>	Encuesta dirigida a los Socios de la AAC	14
<b>SECCIÓN VIII</b>	Conclusiones	17

## PRÓLOGO

Una de las mayores distinciones académicas que puede recibir un cirujano es ser respetado y considerado por sus colegas. La segunda más importante, y consecuencia de esta primera, es ser elegido para el Relato del Congreso Argentino de Cirugía. Seguramente no ha sido por mi actuación en la Asociación Argentina de Cirugía que he sido seleccionado, sino por mi trabajo en la Sociedad Argentina de Trasplante, que tuve el honor de compartir con los Dres. Javier Lendoire y Octavio Gil. Ellos creyeron que nuestro trabajo y experiencia en investigación básica en el campo de los trasplantes de órganos, en nuestro Laboratorio de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de La Plata, podría ser un aporte a este aspecto tan particular de la cirugía y tan poco desarrollado en nuestras Facultades y Centros Quirúrgicos. Por este motivo consideramos que resulta relevante en la formación integral de un cirujano.

A esa Institución le debo mi formación y desarrollo profesional. Un año después del ingreso en la Facultad, en 1979, tuve el privilegio de comenzar a trabajar con mi mentor, el Prof. Dr. José C. Fassi, quien me introdujo en este apasionante camino de desarrollar la investigación básica con proyección en mi actividad clínico-quirúrgica. Tarea nada sencilla y en la cual fuimos pioneros y autodidactas en muchos aspectos. Luego de su desaparición física tuve la suerte de poder incorporar al Laboratorio a la Dra. Natalia Lausada y, a través de ella, dar la proyección hacia jóvenes docentes-investigadores; así, a pesar de todas las dificultades, hoy finalmente podemos concretar lo planificado con el Profesor Fassi a quien dedico este Relato. Si algo hemos podido lograr fue gracias a realizar desde un principio un trabajo multidisciplinario e interinstitucional, en el

cual no solamente convivieron varias especialidades médicas sino también otras profesiones; así destaco a los médicos veterinarios, bioquímicos, biotecnólogos y biólogos, entre otros. Hemos nacido en un mundo desconocido para la medicina asistencial y en virtud del aporte de los investigadores básicos que atendieron nuestras propuestas pudimos iniciar el trabajo buscando objetivos y temas comunes. A ellos mi reconocimiento. Les rindo mi homenaje y eterno agradecimiento.

En la actualidad ya contamos con nuestros propios investigadores de Carrera por las instituciones que patrocinan la investigación.

Es nuestro objetivo transmitir la experiencia de que es posible realizar Investigación Científica Básica en Cirugía incorporándola a la actividad clínica como una forma de proyectar el método científico en el cotidiano accionar de un cirujano en formación o ya formado. No está dirigido a aquellos con trayectoria y que realizan investigación básica actualmente, sino para que los que quieran iniciarse o estén motivados puedan encontrar en este Relato una guía práctica y ejemplos que les sirvan para el desarrollo de este aspecto particular de la cirugía.

Fueron casi 20 años durante los cuales, desde un apartado y abandonado lugar de la Facultad, con ideas, esfuerzo, imaginación, colaboración de las fuerzas vivas de la sociedad, trabajo en equipo, participación de otras Instituciones con mayor trayectoria tanto nacionales como internacionales, e inserción en los sistemas de apoyo a la investigación, pudimos concretar algunos de nuestros principales objetivos. Eso es lo que pretendemos plasmar en este Relato, al tiempo de transmitir la pasión por esta actividad.

***J. Clemente Raimondi***

## INTRODUCCIÓN

*“Hospitales con tradición de excelencia han demostrado con creces que la investigación enaltece la vitalidad de la enseñanza, la enseñanza eleva los estándares de los servicios y los servicios abren nuevos caminos en la investigación.”*

**Jack Masur, NIH**

Resulta de importancia para iniciar el Relato sobre el desarrollo de la investigación científica básica en cirugía dar previamente algunas definiciones.

“Investigación” deriva del latín *investigatio*, *-ōnis*. En su primera acepción significa acción y efecto de investigar; “investigación básica” es aquella que tiene por fin ampliar el conocimiento científico, sin perseguir, en principio, ninguna aplicación práctica (Real Academia Española).

Con respecto a la acción “investigar”, el verbo deriva de la voz latina “vestigio”, que significa “seguir las huellas”, indagar, inquirir, buscar algo, rastrear. De una búsqueda común surgen diversas opiniones, mientras que de la “investigación científica” se obtienen resultados verificables y reproducibles, que son transmitidos en reuniones científicas, publicaciones de artículos científicos, revisiones bibliográficas, monografías, tesis de doctorado, etcétera.<sup>1</sup>

La investigación nace siempre de un interrogante o pregunta que carece de respuestas. En el área de la cirugía, la pregunta del “por qué” motivó históricamente la búsqueda de conocimiento. Las respuestas se han obtenido de la experiencia con los pacientes y de las prácticas en cirugía experimental.

La cirugía experimental es la disciplina que emplea animales de experimentación para desarrollar investigaciones quirúrgicas, con el objetivo de beneficiar al hombre o al animal y/o realizar actividades docentes.<sup>2</sup> Es una actividad que demanda un entorno o marco idóneo como lo son los laboratorios, departamentos o institutos que cumplan con las normas éticas sobre el uso de estos animales con fines científicos y docentes.<sup>3</sup>

Darle a la búsqueda de conocimientos una manera ordenada de llevarla a cabo demanda aplicar el método científico. El método científico es un proceso riguroso, de orden lógico cuyo propósito es demostrar el valor de la verdad de ciertos enunciados. “Método” proviene de la raíz “meth” que significa meta y “odos”, que significa vía. Por tanto, el método es la vía para llegar a la meta.<sup>4</sup> El método científico, además de ser planificado debidamente, original en su concepción y objetivos, debe ser cuantificable, adaptable al campo en estudio y al medio en el que se lleva a cabo. De esta forma los resultados

y conclusiones que se obtengan serán objetivos y verificables en las ciencias biomédicas en general y en la investigación en cirugía en particular. El método científico se puede aplicar tanto a las ciencias abstractas (matemática) como a las ciencias fácticas (física, química, medicina, entre otras) que se ocupan de hechos materiales. Implica estrategias diferentes para ambos tipos de ciencias: para las fácticas como la cirugía, se basa en el método experimental y el criterio de verdad científica es la verificación.<sup>4</sup>

La Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoce como una forma de investigación a la investigación experimental, que es donde ubicamos la investigación básica en cirugía. Se caracteriza porque el investigador manipula deliberadamente una o más variables independientes (supuestas causas) para analizar sus consecuencias sobre una variable dependiente (supuesto efecto), dentro de una situación de control para el investigador. Este es el motivo por el cual siempre estarán presentes un grupo “control” y uno o más grupos “experimentales”. Es en los segundos donde se aplica la variable independiente que constituye una condición controlada mientras que el primer grupo control cumple su función de testigo. La base del estudio radica en comparar un efecto en ambos grupos para determinar si hay diferencias estadísticamente significativas. Son ensayos de tipo “explicativo” cuyo objetivo es la obtención de conocimientos científicos generales sobre aspectos biológicos (15<sup>a</sup> Informe del Comité de Expertos de la OMS en estadística sanitaria, Ginebra 1972).

El protagonista, investigador responsable, es el cirujano experto en el tema, quien debe conducir la línea de investigación. No obstante, coincidimos con Francisco Forriol quien en su artículo sobre “Métodos de investigación clínicos en cirugía ortopédica y traumatología” realiza afirmaciones que son extrapolables a todas las especialidades quirúrgicas. En él sostiene que, en general, los sistemas de formación de cirujanos están diseñados para médicos prácticos con escasa o nula preparación para desarrollar el método científico y para diseñar un proyecto de investigación. Esto se demuestra por el tipo de publicación producido, ya que en la mayoría de las residencias de cirugía predominan la divulgación de casos clínicos y las revisiones bibliográficas.<sup>5, 6</sup>

Participar activamente en investigación básica en cirugía, además de ser esencial en la educación de los cirujanos, suscita el desarrollo del pensamiento científico imprescindible para el progreso de la especialidad y de la medicina como ciencia.

## SECCIÓN I

### Investigación básica-traslacional: implicancia en la cirugía

Definir investigación clínica e investigación básica es sencillo pues tienen un límite neto en sus competencias. Por un lado, la investigación básica se lleva a cabo para explicar mecanismos involucrados que permiten muchas veces adquirir conocimientos que no tienen una implicancia clínica directa sobre los pacientes sino que plantean el fundamento y el marco teórico para futuras investigaciones clínicas. Alrededor del 60% del presupuesto del National Institute of Health (NIH) se asigna a la investigación básica, que se muestra en publicaciones específicas remarcando la importancia y jerarquía que se les adjudica.<sup>7</sup>

El concepto de investigación traslacional es un nuevo término que aparece en los últimos años y que se tiende a confundir con investigación básica. En la bibliografía, surge recién en 1993, mayormente utilizado en la investigación del cáncer. Actualmente el NIH ofrece la siguiente definición: "La investigación traslacional incluye dos áreas. La primera abarca el proceso de descubrimientos generados durante la investigación en el laboratorio y en los estudios preclínicos para el desarrollo de ensayos y estudios en seres humanos. La segunda se refiere al concepto de la investigación destinada a la adopción de las mejores prácticas médicas en la comunidad".

La investigación traslacional es de fundamental importancia para el análisis del costo-beneficio en la investigación y práctica clínica. Por último, en la búsqueda en el MeSH se introduce en el año 2012 con los términos "Translational Medical Research".<sup>8</sup> De acuerdo con esta definición, la investigación traslacional es parte de un ininterrumpido movimiento unidireccional cuyos resultados se trasladan desde el laboratorio de los investigadores a la problemática del paciente. La primer etapa de la investigación traslacional (T1) transfiere el conocimiento desde la investigación básica a la investigación clínica; la segunda etapa (T2) transfiere los resultados de estudios clínicos a las instituciones sanitarias; la tercera y última etapa (T3) da paso al mejoramiento de la salud. Es un proceso que se retroalimenta continuamente.<sup>8</sup>

Resumiendo, la investigación traslacional es un proceso de tres etapas donde los estudios realizados en el laboratorio son trasladados a los tratamientos y/o terapias que son integrados efectivamente a la práctica médica. Según Bermejo y cols., los estudios realizados en el laboratorio y en el quirófano experimental, así como los ensayos clínicos en fase I, no reflejan el estado real de los pacientes para poder predecir la eficacia y la seguridad de un nuevo tratamiento.<sup>9</sup> Por eso, siempre, el concepto de extrapolación de resultados obtenidos en el laboratorio al paciente debe ser extremadamente cuidadoso. Así surge el concepto de medicina traslacional con el difícil objetivo de facilitar la transición de la investigación básica hacia aplicaciones

clínicas que se traduzcan en beneficio de la salud.<sup>10,11</sup> La medicina traslacional está dirigida a amortizar en beneficio económico y médico el esfuerzo dedicado en la investigación básica.<sup>12</sup>

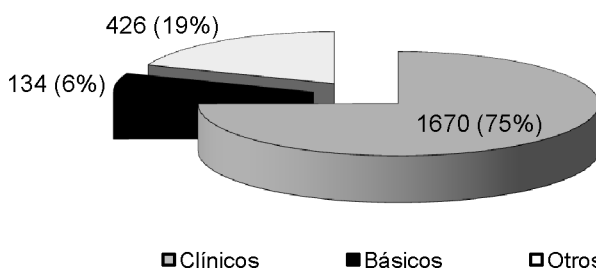
Para realizar investigación traslacional se requiere la interacción de diversas disciplinas o especialidades que proyectan conocimientos desde una etapa de investigación a otra para lograr su efectiva transmisión. Podríamos aseverar con estos conceptos que la investigación básica-traslacional es de simple definición y de compleja ejecución. Por tanto, implica la necesidad de contar con un equipo multidisciplinario tanto en la medicina en general como en la cirugía en particular.

A modo de ejemplo de estos conceptos citaremos un estudio del efecto de algunos inmunosupresores administrados al donante y su implicancia en la prevención de la lesión por isquemia-reperusión en el trasplante renal en ratas. El Proyecto ha sido ejecutado con la intervención de profesionales médicos, médicos veterinarios y bioquímicos.<sup>13-19</sup> Con los resultados favorables se estaría en condiciones de extrapolarlos a la práctica clínica con apropiados protocolos de investigación clínica.

#### Relación con la investigación clínica en cirugía

El avance de la cirugía está en estrecha relación con el estudio y desarrollo de la actividad experimental que ha permitido y posibilita actualmente la innovación en las técnicas específicas, estudiando en forma experimental las bases fisiológicas y/o fisiopatológicas del acto quirúrgico.

Para graficar la proporción de la investigación clínica y la investigación básica hemos tomado como referencia, en el marco internacional, a la Revista *Annals of Surgery* y sus publicaciones en los últimos 5 años (Fig. 1). Es de remarcar que el 75% de las publicaciones pertenecen a investigación clínica, un 19% (otros) incluye revisiones bibliográficas, trabajos históricos, pedagógicos, etc. Solo un 6% de las publicaciones pertenecen a investigación básica en cirugía (*Medical Literature Analysis and Retrieval System on Line-Medline*).



**Figura 1.** Porcentaje de trabajos científicos clínicos, experimentales y otros en los últimos 5 años de la Revista *Annals of Surgery*

Lo propio hemos realizado con la *Revista Argentina de Cirugía* durante el período septiembre-octubre de 2004 hasta abril-junio de 2013. De un total de 403 trabajos científicos (Relatos, Casos, Artículos Originales, Artículos de Actualización, Artículos de Revisión, Trabajos Originales, Educación Médica, Comunicaciones, Opiniones, Técnicas de Imágenes del mes, Sesiones Públicas Solemnes,

Editoriales, Discursos, Cartas, Conferencias, Asambleas, Agradecimientos, Simposios, Reuniones de Consenso, Historia de la Medicina, Experiencias Clínicas y Pautas) solamente 3 (tres) corresponden a Investigación Básica identificados como Presentación de Caso en 1 (uno), y en 2 (dos) como Trabajo Original (*Base de datos de la Asociación Argentina de Cirugía*).

## SECCIÓN II

### Modelos experimentales

Es importante diferenciar el concepto “modelos experimentales” de “animales de experimentación”. Los modelos experimentales constituyen cualquier sistema lógico, físico o biológico capaz de simular total o parcialmente el proceso que debemos estudiar. Se clasifican en:<sup>20</sup>

- Modelos matemáticos (simulación por ordenador)
- Modelos físicos o mecánicos
- Modelos biológicos
  - Células
  - Tejidos
  - Órganos aislados
  - Animales completos.

### Papel de los animales de laboratorio

Los animales de laboratorio son los protagonistas de la investigación básica en cirugía. Podríamos llamarlos “la materia prima de los experimentos quirúrgicos”. Inicialmente fueron utilizados para dilucidar aspectos anatómicos. Han permitido además adquirir destreza quirúrgica, pues al involucrar más de una especie se adaptan a diferentes especialidades según las necesidades de cada una de ellas. Posteriormente, con las técnicas de estandarización genética animal, particularmente de los roedores de laboratorio, pero también de conejos y de cerdos, se han constituido en el reactivo biológico de los experimentos quirúrgicos. La utilización del animal como reactivo biológico permite realizar con certeza los experimentos que arrojen resultados fiables y reproducibles en distintos laboratorios, centros o institutos. Del Cañizo López y cols. describen que la fisiopatología tiene una fuente de conocimientos propia: el animal de experimentación interpretado en un sentido amplio.<sup>20</sup>

Tal como lo definen los manuales de Uso y Cuidado de Animales de Laboratorio, los animales de experimentación, o más correctamente denominados “animales de laboratorio”, son aquellos que:

- Son engendrados y producidos en condiciones controladas.
- Se mantienen en un entorno controlado.
- Poseen claros antecedentes genéticos y microbiológicos.

- Tienen comprobación sistemática de estos antecedentes.

También se definen como cualquier especie animal que, mantenida bajo condiciones controladas, es utilizada como instrumento de medida en experimentación científica, desarrollo tecnológico e innovación, pruebas de laboratorio y docencia. Ejemplo de estas especies son: ratón, rata, hámster, conejo, perro, cerdo, mono, etc. Las diferencias de tamaño y anatomía entre especies los hacen a algunos más apropiados que otros a diferentes condiciones experimentales quirúrgicas.<sup>21</sup> En la tabla 1 se citan, a modo de ejemplo, usos frecuentes de cada especie en experimentación quirúrgica.

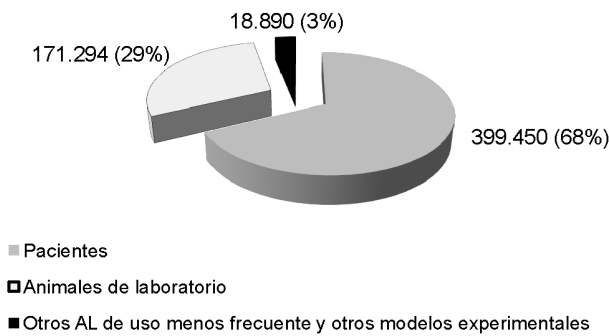
Es importante remarcar que las especies que se consideran animales de compañía (caninos y felinos) no se utilizan como animales para experimentación quirúrgica en nuestro país dado que no existen bioterios adaptados a estas especies. Su utilización origina el rechazo de múltiples sectores de la comunidad. No obstante, aún podemos ver trabajos extranjeros desarrollados en estas especies. En el pasado también se han utilizado en nuestro medio.

En PubMed, tras la búsqueda de “surgical research”, aparecen 589.634 citas (100% de la producción en marzo-abril de 2014). La primera de ellas, presentada por Plummer y cols., data de 1896 y describe la anatomía quirúrgica de la arteria meníngea media. No obstante, no incluye procedimientos de investigación básica.<sup>45</sup> El tercer artículo que aparece data de 1906 publicado por G. Crile y cols.; en él se presenta experimentalmente la reanimación posanestésica en caninos.<sup>46</sup> Al limitar la búsqueda a “surgical research AND animals”, la producción científica se circunscribe a un 29% (Fig. 2). La investigación básica en cirugía sostuvo una producción científica ascendente con una máxima de 657 publicaciones en el año 2012. Es importante subrayar que, a mediados de la década del 60, se observa también una producción muy abundante de este tipo de artículos en el historial de PubMed.

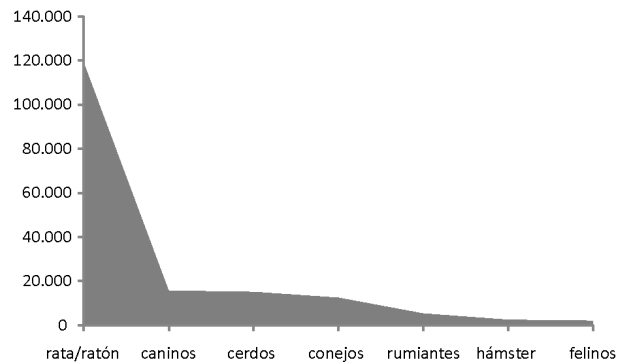
Existen en la literatura numerosos y valiosos artículos que describen la historia de los modelos experimentales en cirugía, así como los hitos y paradigmas

**Tabla 1.** Ejemplos del uso de diferentes especies de animales para investigación básica en cirugía

Especies	Aplicaciones
Rata-ratón	Prácticas microquirúrgicas complejas, colgajos libres vascularizados <sup>22</sup> Trasplante de partes blandas (no viscerales): facial, <sup>23</sup> de pabellón auricular, <sup>24</sup> miembro posterior completo, <sup>25</sup> neurorrafias <sup>26</sup> Trasplante de órganos <sup>27</sup> Xenotrasplante <sup>28</sup>
Hámster	Nanocirugía <sup>29</sup>
Conejo	Oftalmología, <sup>30</sup> trasplante de órganos, <sup>31</sup> estenosis vulvares <sup>32</sup>
Canino	Cirugía cardiovascular, <sup>33-34</sup> reconstrucción esofágica <sup>35</sup>
Felino	Cirugía ocular, <sup>36</sup> cirugía pancreática <sup>37</sup>
Cerdos	Cirugía laparoscópica, <sup>38</sup> trasplante <sup>39,40</sup>
Rumiantes	Cirugía cardiovascular, <sup>41</sup> defectos óseos <sup>42</sup>
Primates	Xenotrasplante (cerdo-mono), <sup>43</sup> cirugía oftálmica <sup>44</sup>



**Figura 2.** Distribución de artículos publicados en investigación en cirugía hasta la actualidad. Análisis de la estrategia de búsqueda en PubMed “surgical research”; “surgical research and animals”, abril de 2014



**Figura 3.** Producción de artículos científicos para cada especie de animal de laboratorio desde su primera aparición en PubMed. Se citan las especies más utilizadas y se excluyen las especies minoritarias (p. ej., primates, cobayos, batracios, etc.)

que influenciaron todos los cambios y avances en las prácticas quirúrgicas relacionadas con cada especialidad, que sería muy amplio para abarcar en este Relato. Con la estrategia de búsqueda en PubMed “surgical research AND historical articles AND animals” aparecen 382 artículos que abarcan esta temática y en español hemos elegido citar a Jesús Herrero y cols.<sup>12</sup>

Analizando el transcurso de la historia aparece como importante y vital para el avance del conocimiento en cirugía el uso de animales de laboratorio, como ya lo hemos señalado (Fig. 3). No obstante, no

se deben perder los conceptos de “antropomorfismo” (se asume que los seres humanos son iguales a otros mamíferos) y de “antropocentrismo” (se asume que los animales difieren mucho del ser humano). Estos conceptos están muy bien plasmados y ejemplificados en el artículo de Hutson que describe estudios sobre anomalías urogenitales y trata sobre el poder y los peligros de los modelos animales en estas patologías.<sup>47</sup> Esta situación nos lleva a resaltar la importancia del tema que describiremos a continuación.

## SECCIÓN III

### Técnica de diseño experimental

*“Investigar es una actividad que siempre resulta seductora, pero ponerse a escribir requiere mucho trabajo.”*

**Bárbara W. Tuchman, escritora norteamericana**

Dado el escaso número de publicaciones referidas a investigación científica básica en cirugía, creemos conveniente presentar de forma sucinta la técnica de diseño experimental. Esta descripción podría ser útil para quienes pretendan iniciar un trabajo de estas características en cirugía.

A pesar del uso de diferentes modelos quirúrgicos para llevar adelante investigación en cirugía, la calidad de la información que se puede obtener de un modelo estará en relación directa con su complejidad y entre los más complejos encontramos a los animales de experimentación. Constituyen uno de los últimos escalones con respecto a la complejidad del modelo y presentan una gran variabilidad intrínseca del material biológico; por lo tanto, la técnica de diseño experimental es fundamental.

El diseño experimental de un protocolo en investigación tiene diferentes etapas. A modo de ejemplo, resumiremos cada una de ellas tomando como referente un trabajo experimental, fruto de la última tesis de doctorado, desarrollado en nuestro Laboratorio de Trasplante.

**A. Definir el tema:** planteado desde un interrogante sin resolver. Debe surgir luego de recopilar todos los antecedentes para no repetir experimentos, menos aún en una ciencia que involucra a un ser vivo. De la búsqueda bibliográfica exhaustiva surgirá la especie animal más adecuada.

*Efecto del Precondicionamiento Isquémico (PCI) en modelos microquirúrgicos de isquemia-reperusión (IR) intestinal.* En este caso la especie de elección fueron roedores de laboratorio (rata-ratón) por ser los únicos animales estandarizados en nuestro medio.

**B. Plantear objetivos:** estos deben ser claros y bien definidos, y guiarán la ejecución del experimento. Se refieren a qué pretende la investigación (a continuación se describen solo objetivos generales, que siempre se detallan posteriormente en “objetivos específicos”).

- Optimizar y aplicar modelos microquirúrgicos de IR y trasplante intestinal (TI) en ratones de laboratorio, a fin de evaluar su impacto en la disfunción temprana y alejada del injerto.
- Evaluar el efecto del PCI en la prevención de daño intestinal asociado a la IR en ratones.

**C. Formular las hipótesis:** constituye la intención de explicar el fenómeno que se investigará. Esta ha de formularse en forma de proposiciones. Se debe dejar en claro que no son necesariamente verdaderas y, cuando se plantean, no es posible

asegurarlas, podrán luego comprobarse, pues constituyen proposiciones empíricas. Las hipótesis suelen provenir de la literatura.

- El PCI aplicado al intestino por oclusión temporaria de la arteria mesentérica superior reduce los daños ocasionados por el fenómeno de la IR intestinal.
- El PCI podría proteger órganos distantes dañados por la IR originada en el intestino.
- El PCI podría tener un efecto sinérgico o aditivo al combinarlo con un tratamiento farmacológico inmunosupresor (tacrolimus) en la disminución de la IR intestinal.
- Los resultados obtenidos en el modelo de PCI por oclusión temporaria de la arteria mesentérica superior son extrapolables a técnicas más complejas de trasplante de intestino en roedores, con un impacto directo sobre la funcionalidad inmediata del injerto.

**D. Justificación del tema:** surge de preguntarnos y respondernos sobre la razón de la investigación, su conveniencia, utilidad e importancia. Actualmente, además, cómo se instrumentarían sus resultados en beneficio de los pacientes (investigación traslacional). Responde a la pregunta: “¿Para qué llevamos adelante esta línea de investigación?”.

- El TI se utiliza en pacientes con insuficiencia intestinal y falla de la nutrición parenteral total. La técnica quirúrgica y el manejo del paciente trasplantado constituyen un gran desafío debido a la gran complejidad del procedimiento. Una de las principales causas de morbimortalidad en el paciente con trasplante intestinal es la lesión por IR al momento del implante. El tejido intestinal es particularmente susceptible a ella, si se lo compara con otros órganos sólidos trasplantados. Hasta la actualidad se han realizado ensayos de tratamiento del receptor con diferentes fármacos que pudieran revertir el efecto no deseado de las lesiones por IR en intestino y otros órganos trasplantados. Para atenuar esta lesión se han iniciado estudios con pretratamiento del donante utilizando fármacos inmunosupresores (mal llamado precondicionamiento medicamentoso) con resultados favorables. Sin embargo, para su aplicación clínica, es una metodología que desde el punto de vista ético y técnico presenta dificultades. De las estrategias utilizadas para reducir la lesión por IR, el PCI aparece como uno de los más prometedores. El PCI consiste en exponer al órgano a períodos breves y prolongados de isquemia seguidos de reperusión, aumentando así su resistencia a un tiempo de isquemia más prolongado. En el caso del hígado, el PCI se utiliza

con éxito en las resecciones hepáticas mayores, e incluso algunos autores han descrito beneficios en la procuración de hígados provenientes de donantes fallecidos y de segmentos hepáticos en el trasplante con donante vivo. Contrariamente, existen pocos estudios sobre este fenómeno en el trasplante intestinal, por lo tanto no se ha aplicado en seres humanos.

**E. Elaborar el diseño experimental:** desarrollo práctico del experimento.

**Grupos experimentales**

- Grupo Control: se incluirán 6 ratones para determinaciones basales.
  - Grupo Sham: 24 ratones serán sometidos a laparotomía exploradora y toma de muestras.
  - Grupo Isquemia-Reperusión (IR): 24 ratones serán sometidos a 45 minutos de obliteración de la arteria mesentérica superior y reperusión. Posteriormente se realizará la incisión y sutura del colon.
  - Grupo Precondicionamiento Isquémico (PCI) e IR: 72 ratones (24 animales por protocolo de PCI) serán sometidos a distintos PCI seguidos de 45 minutos de isquemia con ulterior reperusión. Al finalizar, se realizará la incisión y sutura del colon.
- Obtención del material de estudio: los tiempos de muestreo posreperusión serán a los 30 minutos, 4 horas, 48 horas y 7 días del posoperatorio. Se incluirán 6 animales en cada tiempo de muestreo, por lo que cada grupo suma 24 animales a excepción del grupo de datos basales. En todos los casos se tomarán muestras de sangre, intestino, pulmón e hígado.

**Modelo microquirúrgico de isquemia intestinal**

**Precondicionamiento isquémico:** se evaluarán distintos tiempos de PCI, basándonos en la experiencia de otros autores; los llamaremos 1, 2 y 3. Se realizará por obliteración reversible de la AMS generando una isquemia transitoria durante cinco minutos. Una vez liberada la obliteración se reperfundirá el intestino por 5 minutos, repitiendo este ciclo en dos oportunidades más (PCI 1). En PCI 2, la isquemia transitoria será de 2 minutos seguida de 2 minutos de revascularización. Se repetirá el procedimiento 3 veces en total. En PCI 3, la isquemia transitoria será de 5 minutos seguida de intervalos

de 10 minutos cada uno de reperusión; se repetirá el procedimiento 2 veces.

**Muestreo:** se obtendrán muestras de sangre, intestino delgado (duodeno e íleon), intestino grueso (colon en el sitio de la sutura colónica), pulmón e hígado posreperusión.

**Determinaciones bioquímicas**

En las muestras de suero se determinarán los niveles de lactato y LDH, como parámetros de sufrimiento tisular; por otra parte se determinará TNF- $\alpha$  en circulación mediante la técnica de ELISA a las 4 horas posreperusión, como marcador de actividad proinflamatoria.

**Análisis histológico**

**Microscopia óptica:** las muestras de intestino delgado, colon, pulmón e hígado se fijarán en formol neutro al 10% y serán teñidas con hematoxilina-eosina (técnica de rutina). El grado de lesión por isquemia y reperusión intestinal será evaluado siguiendo la clasificación de Park.

**Microscopia electrónica:** en casos seleccionados se tomarán muestras de intestino, las cuales serán fijadas en glutaraldehído. Mediante este método se evaluará integridad celular.

**Inmunohistoquímica:** en casos seleccionados se realizará la evaluación de muerte celular programada (apoptosis) empleando anticaspasa 3 como anticuerpo primario. Se realizará el revelado de la inmunomarcación mediante el kit de LSAB HP (Dako, California, USA).

**Análisis estadístico:** se efectuará estadística general descriptiva (Kaplan-Meier). Los subgrupos serán comparados utilizando chi cuadrado, T-test y T-test para muestras apareadas, según corresponda. La supervivencia se analizará empleando log-rank test para comparaciones entre los grupos.

**F. Solicitar la aprobación del Comité Institucional de Usos y Cuidados de Animales de Laboratorio (CICUAL):** con el plan de trabajo establecido en detalle se debe otorgar el marco bioético adecuado y con él el aval institucional. El CICUAL es el encargado de esta función, cuya constitución y funciones detallaremos más adelante. Las instituciones que carecen de CICUAL pueden solicitar la evaluación de su plan de trabajo a uno externo.

## SECCIÓN IV

### Bioética en el uso de los animales de laboratorio

Para abordar el tema de la bioética en el uso de los animales de laboratorio en cirugía experimental, nos basamos en una afirmación de la OMS que reiteran diversos manuales y guías de buen uso de ellos: *Los investigadores y todo personal relacionado no deben olvidar de tratar a los animales de laboratorio como seres capaces de experimentar sensaciones, debiendo mantener el imperativo ético de impedir o minimizar las molestias y el dolor en el manejo de los mismos*. Muchos de los avances de la medicina en general, y de la cirugía en particular, se han logrado con las prácticas en animales. No obstante, en el marco internacional recién en 1822 se promulgó la ley de protección de los animales en el Parlamento británico regulando específicamente la experimentación animal, promovida por Charles Darwin. Llevó un largo camino a través de la historia reconocer que los animales están sometidos a nuestras prácticas y por eso se les debe respeto y gratitud. En la actualidad, se cuenta con una reglamentación en permanente cambio en pos de una reducción, refinamiento y reemplazo (concepto de las 3 R) de los animales con fines didácticos y científicos. Este concepto surge en Inglaterra en 1957, durante el Simposio sobre Técnicas Humanitarias en el Laboratorio, convocado por la Federación de Universidades para el Bienestar Animal. Posteriormente, en 1959, los autores del concepto de las "3 R", W. Russel y R. Burch, publicaron el libro *Los principios de la técnica experimental humanitaria* (reimpreso en 1992), donde se definió con precisión cada uno de los principios. Estos principios prevalecen en nuestros días y constituyen las leyes filosóficas que rigen la experimentación con animales de laboratorio.<sup>48</sup> También son llamadas el dogma ético de la experimentación animal, por lo cual todo investigador que lleva adelante un proyecto donde se involucran animales debe reflexionar profundamente acerca de la filosofía que encierran estos conceptos y ponerlos en práctica en el momento del diseño y al ejecutarlo. Esto adquiere particular relevancia en la investigación básica en cirugía donde todo acto es un procedimiento invasivo.

En nuestro país, el pionero en prestar atención al bienestar animal, o dicho de otra manera el primero en objetar el maltrato animal, fue Domingo Faustino Sarmiento. Por ello, la primera ley argentina sobre protección animal lleva su nombre y fue promulgada en 1956 como Ley Nº 14.346 de Protección Animal o "Ley Sarmiento". No obstante, no contempla específicamente a los animales de experimentación. En 1997 el decreto de la Administración Nacional de Medicamentos y Tecnología Médica (ANMAT) establece las condiciones macroambientales y microambientales así como la definición genética de pequeños roedores de laboratorio utilizados en la producción y testeo

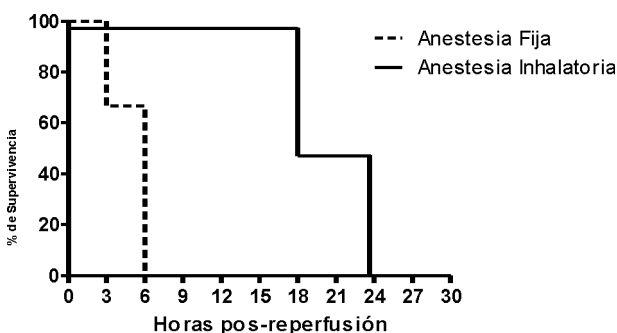
de medicamentos. Desde el año 2000 la sociedad científica cuenta con la valiosa experiencia de la Asociación Argentina de Ciencia y Tecnología de Animales de Laboratorio (AACyTAL). (<http://www.aacytal.com.ar/argentina.html>). En 2002, el Servicio Nacional de Sanidad Animal (SENASA) establece las condiciones referidas en el decreto de la ANMAT para el resto de las especies. Además se encuentra establecida actualmente la función del Comité Institucional de Cuidado y Usos de Animales de Laboratorio (CICUAL), que tiene la importante tarea de evaluar y supervisar el manejo institucional de animales de laboratorio evaluando los protocolos de investigación que deben estar acordes con las recomendaciones internacionales. A modo de ejemplo citaremos las funciones y conformación de este, de acuerdo con el CICUAL de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de La Plata:

*Las instituciones y cátedras que mantengan, reproduzcan o utilicen animales con fines de investigación científica, pruebas de laboratorio y enseñanza deben hacerlo conforme a:*

- 1) *Un programa interno para el cuidado y uso de los animales de laboratorio.*
- 2) *Las reglamentaciones y disposiciones surgidas a partir de un Comité Institucional para el Cuidado y Uso de los Animales de Laboratorio (CICUAL).*
- 3) *Procedimientos de verificación, cuidado médico veterinario apropiado, prácticas aceptables de crianza animal y mantenimiento adecuado de las instalaciones que alojan animales.*
- 4) *Apego a las leyes, reglamentos y normas aplicables vigentes.*

### Integración de un CICUAL

El Comité se encuentra integrado por lo menos por cinco miembros de reconocida moralidad, siendo



**Figura 4.** En un trabajo de nuestro laboratorio comparamos la supervivencia posquirúrgica utilizando dos métodos anestésicos. Anestesia fija: ketamina 100 mg/kg-diazepan 5 mg/kg vs. anestesia inhalatoria: isoflurano 1,5-2%. La técnica quirúrgica se realizó en ratones de la cepa Balb/c sometidos a 40 minutos de isquemia intestinal por oclusión reversible de la AMS seguidos de reperusión

uno Presidente, un Vicepresidente, un Secretario y por lo menos dos Vocales. Los integrantes del Comité deben incluir:

1. Médicos Veterinarios con capacitación y experiencia en animales de laboratorio.
2. Investigadores de alta jerarquía con experiencia en la investigación experimental con animales.
3. Personal de la Comisión de Bioterio de la Facultad.
4. Personal de Cátedras y/o Institutos con funciones relacionadas con el manejo de animales.

Se podrán encontrar mayores especificaciones en el *Manual de integración y funcionamiento del comité institucional para el cuidado y uso de los animales*

de laboratorio (CICUAL) hallable en <http://www.med.unlp.edu.ar/index.php/introduccion>

Según nuestra experiencia, las recomendaciones que de él surjan, lejos de ser un impedimento para llevar adelante un procedimiento invasivo en el animal, permiten mejorar la calidad del experimento. A modo de ejemplo: la optimización de protocolos anestésicos al cambiar la anestesia fija por inhalatoria derivó en una diferencia significativa en la supervivencia posquirúrgica de ratones con cirugía intestinal (Fig. 4). Coincidiendo con Campridon y cols. se sabe que el estrés que provoca el acto quirúrgico modifica los resultados de los experimentos; en este artículo se describe la importancia de la analgesia en cirugías experimentales.<sup>49</sup>

## SECCIÓN V

### Obtención de recursos

Tradicionalmente ha sido complejo, para un equipo netamente quirúrgico, obtener recursos para investigar. En general, los recursos estatales ya sean para subsidios o para becas (de iniciación, perfeccionamiento o formación superior) se dirigen a grupos de investigación básica pura o fundamental, y se otorgan por concursos abiertos.

#### A. Fondos nacionales

El Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), creado en 1958, es un ente autárquico dependiente del Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva de nuestro país y está destinado a promover el desarrollo de la ciencia y la tecnología. Es la institución científica más importante del país y la segunda en Latinoamérica, según el SCImago Journal Rank.<sup>3</sup>

Por ser el ente de financiamiento para la investigación de mayor relevancia creemos que resulta de interés hacer referencia a sus objetivos:

- *Fomentar y subvencionar la investigación científica y tecnológica, y las actividades de apoyo que apunten al avance científico y tecnológico en el país, al desarrollo de la economía nacional y al mejoramiento de la calidad de vida, considerando los lineamientos establecidos por el gobierno nacional.*
- *Fomentar el intercambio y la cooperación científico-tecnológica dentro del país y con el extranjero.*
- *Otorgar subsidios a proyectos de investigación.*
- *Otorgar pasantías y becas para la capacitación y perfeccionamiento de egresados universitarios, o para la realización de investigaciones científicas en el país y en el extranjero.*
- *Organizar y subvencionar institutos, laboratorios y centros de investigación, que funcionen en universidades y en instituciones oficiales o privadas, o bajo la dependencia directa del CONICET.*

- *Administrar las Carreras del Investigador Científico y del Personal de Apoyo a la Investigación y al Desarrollo.*
- *Instituir premios, créditos y otras acciones de apoyo a la investigación científica.*
- *Brindar asesoramiento a entidades públicas y privadas en el ámbito de su competencia.*

El otorgamiento de subsidios se realiza por concursos anuales. De acuerdo con la categoría de cada Centro, Instituto o Laboratorio existen diversas posibilidades. Es posible solicitar subsidios como grupo ya formado o de reciente formación.

Además posee un sistema de becas con el objetivo de formar recursos humanos para la investigación, esta modalidad laboral permite a jóvenes graduados universitarios de todas las regiones del país la dedicación exclusiva necesaria para obtener grados doctorales y entrenamientos postdoctorales en distintas disciplinas, tanto en instituciones nacionales como del exterior ([www.conicet.gov.ar](http://www.conicet.gov.ar)).

#### B. Fondos provinciales

Por citar un ejemplo, la Comisión de Investigaciones Científicas (CIC) de la provincia de Buenos Aires, con funciones similares al CONICET, presenta cargos de investigación y subsidios pero se circunscribe a sus laboratorios y centros asociados.

#### C. Fondos universitarios

Dentro del ámbito de las universidades públicas nacionales se otorgan becas con el objetivo de iniciarse en la actividad científica para culminar con el título de posgrado. A modo de ejemplo citamos la modalidad de becas de la Universidad Nacional de La Plata (UNLP) (<http://www.unlp.edu.ar/>). Como becas estímulo a la investigación es importante mencionar las becas Programa para la Finalización de Tesis de Posgrado (PROFITE) del Ministerio de Educación de la Nación, que apoyan a docentes de dedicación no exclusiva que realizan sus doctorados sin estar

incluidos en los sistemas de formación formal de los investigadores o ni tienen cargos docentes de mayor dedicación, lo cual es una característica frecuente en los cirujanos que comparten su actividad profesional asistencial con actividades de investigación que generalmente no están remuneradas. (<http://portales.educacion.gov.ar/spu/convocatorias/convocatoria-profite-2014-2/>)

#### **D. Otros fondos**

Existen otros fondos para el apoyo a la investigación básica nacionales e internacionales. En nuestro país son un ejemplo de ellos las becas otorgadas por Sociedades Científicas, las Becas de apoyo a la investigación del Ministerio de Salud de la Nación Carrillo-Oñativia, las Becas de las Fundaciones Alberto Roemmers y Florencio Fiorini, etc. Es de destacar que la Asociación Argentina de Cirugía (AAC) en sus Congresos Anuales promueve e incentiva la investigación en el llamado "Forum de Investigación". Hay que tener en cuenta que, en un número significativo de casos, los recursos obtenidos a través de la industria y/o los recursos personales cubren las necesidades en forma total o parcial de los que pretenden realizar

investigación básica. A nivel internacional son muchas las instituciones de las que se pueden obtener recursos tales como los Programas de Cooperación Internacional (PCI) que nuclea varios países a través de universidades, centros, institutos y laboratorios.

En nuestra experiencia fue necesaria primero la asociación con grupos de investigación básica pura que tuvieron interés en participar en temas comunes a la cirugía. De esta forma se pudo ingresar en diferentes sistemas de aportes con subsidios o becas nacionales.<sup>50-56</sup> Una vez capacitados nuestros investigadores con formación quirúrgica y habiendo logrado con su trayectoria la categoría de Investigadores Independientes, son los que encabezan las líneas de investigación y así los pedidos de las distintas modalidades de financiamiento en forma totalmente independiente. Este proceso llevó un período no menor de 10 años.

Actualmente tenemos en nuestro país grupos de investigación reconocidos por CONICET, CIC y/o Universidades Nacionales que respondieron a nuestra consulta y se constituyen como un ejemplo de la investigación básica en cirugía en la Argentina.

## **SECCIÓN VI**

### **Referentes nacionales**

En nuestro país, la historia de la cirugía experimental acompaña los acontecimientos de la historia internacional. Hemos consultado diversos laboratorios, centros e institutos de cirugía experimental de reconocida trayectoria científica que utilizan modelos quirúrgicos. Excluimos a aquellos que realizan actividades docentes ya que no es el área de interés de este Relato. En primer término debemos mencionar que pocos son los centros que llevan adelante líneas de investigación básica en cirugía con divulgación científica de los resultados. Quienes nos respondieron y cumplen con estas características son el Hospital Italiano de Buenos Aires y la Fundación Favaloro; hemos incluido también las actividades de nuestro Laboratorio. Transcribimos literalmente los siguientes aportes recibidos de las instituciones e investigadores.

**Hospital Italiano de Buenos Aires  
Instituto de Ciencias Básicas y  
Medicina Experimental  
Dr. Pablo Argibay**

La investigación experimental programada y regulada nace en el Hospital Italiano hace más de 50 años, con la creación del Departamento de Docencia e Investigación y la Residencia Médica. En todas estas actividades fue definitoria la participación del Prof. Dr. Enrique Beveraggi quien, con un grupo de

jóvenes que se incorporaron a la residencia en cirugía, desarrolló los primeros proyectos de medicina experimental. Se desarrollaron desde modelos de tratamiento quirúrgico hasta modelos de trasplante de páncreas.<sup>57,58</sup> La segunda "oleada" de cirugía experimental se dio de la mano del Prof. Dr. Eduardo de Santibañes quien, con el Dr. Rubén Gutman del Servicio de Endocrinología, desarrolló en los años 80, un modelo experimental de trasplante de páncreas, continuado en los Estados Unidos por el Dr. de Santibañes,<sup>59</sup> y que serviría de modelo para la final implementación del trasplante clínico de páncreas en la década del 90, por el equipo del Dr. Pablo Argibay.<sup>60</sup>

A mediados de los 80, la cirugía experimental en el Hospital Italiano se centra en el proyecto de trasplante hepático, llevado a cabo en cerdos por el equipo del Dr. de Santibañes.<sup>61</sup>

A partir de los años 90, la Medicina Experimental en el Hospital Italiano se consolida definitivamente acompañando dos proyectos que se concretarían 10 años después: por una parte, el proyecto de creación de un Instituto Universitario-Escuela de Medicina y, por otra, el proyecto de creación de un Instituto de Investigaciones Básicas y Medicina Experimental. Al regreso de su formación en trasplante en Estados Unidos, el Dr. Pablo Argibay es nombrado Director de la entonces Unidad de Medicina Experimental. Comienza una etapa en la cual, además del entre-

namiento en cirugía experimental, se empiezan a desarrollar proyectos de fisiopatología, básicamente relacionados con el trasplante de órganos,<sup>62</sup> los órganos artificiales<sup>63</sup> y el trasplante celular.<sup>64</sup>

En el año 2000 se crea el Instituto de Ciencias Básicas y Medicina Experimental en el predio de Potosí 4240, frente al Hospital y comienza el desarrollo de la investigación científica aplicada a la cirugía. Se desarrolla en relación con los trasplantes y la farmacogenómica,<sup>65</sup> y comienza la etapa de la medicina regenerativa y las células madre.<sup>58,66</sup>

Actualmente, la investigación básica relacionada con la medicina en el ICBME se centra básicamente en tres proyectos:

- Medicina regenerativa, reprogramación celular y terapia génica.
- Cambios epigenéticos relacionados con diversas enfermedades.
- Farmacogenómica y factores genéticos individuales que pueden modificar la terapéutica en forma individual.

**Universidad Dr. René G. Favaloro -  
Hospital Universitario Fundación Favaloro  
Instituto de Trasplante Multiorgánico  
Dr. Gabriel Gondolesi**

La investigación experimental en cirugía fue uno de los pilares establecidos por el Dr. René G. Favaloro al crear, en 1975, la Fundación Favaloro para la Docencia y la Investigación Médica, 4 años después de su regreso a la Argentina. Para ello se crea en 1980 el Departamento de Docencia e Investigación a cargo del Dr. Ricardo Pichel. Ese año se implantó el primer corazón artificial en un ternero. En 1982 se creó la División de Investigación Básica, en la cual participaron los Dres. Crottogini, Barra y Pichel, quienes contribuyeron con trabajos de investigación sobre función ventricular. En 1984, el Dr. Ricardo Quinteiro y el Lic. Marcelo Biagetti iniciaron tareas de investigación en la electrofisiología del corazón luego de visitar la Universidad de Pennsylvania.<sup>32,67</sup> Con el tiempo, el Departamento de Docencia e investigación se convertiría en el Instituto Universitario de Ciencias Biomédicas, y la División de Investigación Básica en Instituto de Investigación en Ciencias Básicas. La cirugía experimental continuó desarrollándose en modelos de cirugía cardíaca en conejos, perros y ovejas.<sup>34-68</sup> En el año 2000, el Dr. René Favaloro y el Ingeniero Enrique Pescarmona desarrollan "IMPESA Médica S.A.", una sociedad entre la Fundación Favaloro e Industrias Metalúrgicas Pescarmona S.A. con fines de investigación en el área de la salud. En el desarrollo de este prototipo de corazón artificial de flujo axial continuo participaron los cirujanos Dres. Roberto Favaloro y Alejandro Bertolotti. Estos mismos cirujanos, integrantes del equipo de

Trasplante Intratorácico más activo del país, iniciaron líneas de investigación básica-traslacional en preservación pulmonar y trasplante pulmonar en cerdos, con modelos de muerte cerebral, entre otros, quedando así consolidada el área de investigación de órganos intratorácicos.<sup>33,39-40</sup>

En el año 2006, el Dr. Gabriel Gondolesi, luego de 7 años en el Mount Sinai de Nueva York, se incorpora al programa de trasplante hepático. Con su llegada se crean las Unidades de Nutrición, Rehabilitación y Trasplante Intestinal en el Hospital Universitario. A través de un convenio de colaboración con el Laboratorio de Trasplante de Órganos de la Facultad de Ciencias Médicas de la UNLP, crea el Laboratorio de Microcirugía Experimental de la Universidad Favaloro y se incorpora a él la especialista en microcirugía y doctora en Ciencias Veterinarias Natalia Lausada, quien se entrena, desarrolla y publica las primeras experiencias en la Argentina de trasplante intestinal heterotópico y ortotópico en roedores.<sup>69</sup> Paralelamente, junto al Dr. Martín Rumbo, miembro del LISIN (Laboratorio de Investigaciones del Sistema Inmune, también de la UNLP) comienza a desarrollar la Unidad de Investigación Traslacional e Inmunología asociada al Trasplante. Como resultado del avance en las áreas mencionadas, se desarrollan en microcirugía modelos de estudio de isquemia intestinal, preconditionamiento y pos-conditionamiento isquémico en roedores, lo que dio como resultado publicaciones locales, regionales e internacionales, y la tesis de doctorado del médico veterinario Pablo Stringa.<sup>70,71</sup> En el área de Investigación Traslacional e Inmunología se incorpora el Dr. Dominik Meier en el año 2011 y se inician los trabajos de investigación traslacional en tráfico linfocitario, folículos linfoides humanos, los estudios sobre el efecto de la inmunosupresión crónica en la constitución de estos, el rechazo y la tolerancia. El producto fueron publicaciones y la tesis de doctorado de la médica Agustina Zambarnardi.<sup>72-75</sup> En el año 2012 se suma a la cirugía de resección hepática en roedores, y se describe el primer modelo de ALPPS (*Associated Liver Partition and Portal Vein Occlusion for Stage Hepatectomy*), proyecto a cargo del Dr. Pablo Barros Schelotto. En el año 2014, se incorpora al área de Investigación Traslacional la biotecnóloga y PhD Sabrina Gambaro quien, junto a la Dra. Valeria Descalzi, trabaja en el desarrollo de investigación básica en hepatología molecular. De este modo se consolida el área de investigación básica en órganos intraabdominales.

La investigación básica y traslacional junto a la interacción de las múltiples especialidades, en el marco de la Universidad y el Hospital, permite la continua generación de ideas y potencia el desarrollo de modelos de estudio con futura aplicación clínica, permitiendo concretar el deseo del creador y compartido por quienes lo hemos seguido.

**Facultad de Ciencias Médicas -  
Universidad Nacional de La Plata  
Laboratorio de Trasplante de Órganos  
Dra. Natalia Lausada**

El Laboratorio de Trasplante de Órganos inaugurado en 1995 por el Prof. Dr. José C. Fassi, mentor de los trasplantes en la provincia de Buenos Aires desde 1985, se ha abocado a las prácticas en cirugía experimental mayoritariamente en trasplante de órganos pero también abarcando líneas de investigación básica en cirugía.

El Programa de Trasplante de Órganos y Tejidos de la Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional de La Plata realiza actividades de Docencia, Investigación y Extensión Universitaria bajo la dirección del Prof. Dr. J. Clemente Raimondi.

Sus primeros integrantes realizaron con éxito trasplantes hepáticos en cerdos y surgen las primeras publicaciones de cirugías en roedores bajo la autoría del Dr. Gabriel Gondolesi.<sup>76,77</sup>

Posteriormente, y del estrecho vínculo creado por el Dr. Raimondi con el Laboratorio de Cirugía Experimental dirigido por los Dres. Robert Zhong y William Wall de la Universidad de Western Ontario, Canadá, surgen trabajos en colaboración llevados adelante con la actividad de Research Fellow en dicha Universidad en 1998.<sup>27</sup> Así, siendo la Dra. Lausada la primera becaria de investigación del Programa y con el entrenamiento en microcirugía experimental, el Laboratorio de Trasplante de Órganos se convierte en pionero en la enseñanza de la técnica microquirúrgica realizando cursos de posgrado nacionales e internacionales.<sup>78</sup>

Las líneas de investigación en trasplante experimental en roedores se han llevado a cabo con dife-

rentes Centros, Institutos y Fundaciones, y abarcan el estudio de dislipidemias y terapias inmunosupresoras en el trasplante renal experimental (Tesis de doctorado de Natalia Lausada, 2007) y trabajo premiado el mismo año en el Congreso de la Sociedad Argentina de Trasplante; las estrategias para atenuar la lesión por isquemia-reperfusión hepática (Tesis de doctorado de Ana Carolina del Pozo, 2011); estrategias para atenuar la lesión por isquemia-reperfusión renal (trabajo realizado en colaboración con el Dr. Federico Cicora, FINAER) fueron también premiados en el mismo Congreso de manera consecutiva los años 2009 y 2011; estrategias para atenuar la lesión por isquemia-reperfusión intestinal (Trabajo en conjunto con el Dr. Gabriel Gondolesi, Fundación Favaloro, Tesis de doctorado del médico veterinario Pablo Stringa, 2014).<sup>13-19,54-56,79</sup>

Además, este Laboratorio forma cirujanos de distintas especialidades con cursos de microcirugía experimental general. A modo de ejemplo y, como consecuencia de dicha actividad, actualmente se trabaja en neurorrafias periféricas (Tesis de doctorado en ejecución del médico Jorge Bustamante).<sup>26</sup> Además, se ha desarrollado un modelo quirúrgico de donante con criterios neurológicos de muerte en la rata de laboratorio (Trabajo Distinguido del médico Gustavo Zalazar en las Jornadas Científicas de la Facultad de Ciencias Médicas UNLP, 2009). El mismo cirujano actualmente lleva adelante el Proyecto de Colgajos Libres Vascularizados en la rata de laboratorio. La formación del cirujano Ezequiel Escudero en técnicas microquirúrgicas desde Ayudante Alumno,<sup>78</sup> sirvió para realizar con éxito cirugías de reimplantes de miembros en el Hospital Interzonal Oscar Alende de la ciudad de Mar del Plata.

## SECCIÓN VII

### Encuesta dirigida a los Socios de la AAC

La encuesta fue remitida a todos los Socios de la AAC para conocer su participación y experiencia en investigación básica-traslacional (IBT). Fue respondida por 215 cirujanos y elaborada con una herramienta de Google que se vuelca directamente a una base de datos en forma anónima. Al describir los resultados estaremos incluyendo todos los ítems evaluados que son resaltados y expuestos en mayúscula.

Analizadas las distintas respuestas, encontramos que el promedio de **EDAD** es de 50,1 años con un desvío estándar (D/S) de 11,6. El máximo valor correspondió a una edad de 82 años y el cirujano más joven tenía 25 años, por lo que el rango etario resultó ser de 57 años. Al analizar la edad en función de la participación en trabajos de IBT, se observa que no existe dependencia entre estas variables (P=0,082).

En el caso de las respuestas afirmativas de la tabla anterior se detallan cuántos trabajos presentaron en función de la edad en la tabla 3.

Entre aquellos cirujanos que han participado, comparamos la cantidad de proyectos en los que cada uno participó y la edad, y llegamos a la conclusión de que tampoco existe dependencia (P=0,475). Sin embargo, se observa que la mayor cantidad de Proyectos de IBT llevados a cabo corresponde a los cirujanos de edades que oscilan entre los 36 y 45 años (40 proyectos).

Posteriormente se analizó la capacitación en IBT de los encuestados cuyos resultados se presentan en la tabla 4.

El 65% de los encuestados no recibió capacitación en IBT. Al analizar por grupos etarios que en su forma-

**Tabla 2.** Participación en Proyectos por EDAD

Edad (*)	SÍ	NO
25-35	15	5
36-45	38	32
46-55	24	25
56-65	29	26
> 65	15	4
Total	121	92

**Tabla 3.** Cantidad de proyectos IBT en los que participaron según rango etario

Edad	Ninguno	1 a 2	3 a 10	>10
25-35	6	6	5	3
36-45	0	13	22	5
46-55	0	12	9	2
56-65	0	12	9	8
> 65	0	5	6	2
Total	6	48	51	20

**Tabla 4.** Capacitación en IBT según la edad

Edad	SÍ	NO
25-35	12	8
36-45	28	42
46-55	11	38
56-65	18	37
> 65	6	13
Total	75	138

ción profesional han realizado capacitación, encontramos una dependencia entre estas variables ( $P=0,043$ ). El mayor número de cirujanos preparados corresponde al rango entre 36 y 45 años, coincidente con aquellos que participan en mayor número de Proyectos.

La tabla 5 describe si ha publicado o no trabajos en IBT según rango etario.

Al igual que en la tabla 4, observamos que la publicación de trabajos de IBT en revistas y la edad tienen diferencias estadísticamente significativas ( $P=0,050$ ), y el rango etario vuelve a ser el mismo.

**Tabla 5.** Publicaciones en IBT (clasificación por edad)

Edad	SÍ	NO
25-35	8	12
36-45	31	39
46-55	11	38
56-65	20	35
> 65	11	8
Total	81	132

**Tabla 6.** Frecuencia de tipo de publicación (nacional-internacional)

Frecuencia	Publicaciones nacionales	Publicaciones internacionales
1	9	10
2	15	11
3	11	6
4	4	3
5 a 10	16	4
>10	14	8

Al evaluar si existía una asociación entre publicaciones en revistas nacionales e internacionales, en función del número de esas publicaciones, vemos que esa asociación no está presente ( $P=0,492$ ), resultados que se desprenden de la tabla 6.

Al analizar la variable **género** encontramos que el 6% corresponde al género femenino, el 92,6% al masculino y el porcentaje restante corresponde a respuestas en blanco.

La pregunta referida al área principal de trabajo dentro de la cirugía presenta la distribución que se observa en la tabla 7.

El número de encuestados que respondieron "Gastroenterología" incluye también a los que consignaron como áreas: coloproctología, digestiva, bariátrica, abdominal, esófago, colorrectal y páncreas.

Han participado en **PROYECTOS IBT** 122 cirujanos del total de los encuestados que representan el 56,7%.

Al indagar si de esos Proyectos surgieron publicaciones, y en qué **carácter** lo han hecho, se obtuvieron los resultados que se expresan en la tabla 8.

**Tabla 7.** Área de trabajo en cirugía

ÁREA DE TRABAJO	Número	%
Gastroenterología	68	31,6
General	35	16,3
Hepatobiliar	22	10,2
Torácica	13	6,0
Cabeza y cuello	12	5,6
Trasplante de órganos	10	4,7
Oncología	8	3,7
Paredes abdominales	4	1,9
Traumatismo	3	1,4
HPB y trasplante de órganos	2	0,9
Gastroenterología y paredes	2	0,9
Otros	13	6,5
Sin dato	23	10,7
Total	215	100,0

**Tabla 8.** Carácter de participación en IBT

CARÁCTER	Número	%
Coautor	51	42,5
Primer autor, Coautor	32	26,7
Primer autor	15	12,5
Director, Primer autor, Coautor	8	6,7
Otro	5	4,2
Primer autor, Coautor, Otro	3	2,5
Director, Primer autor, Coautor, Otro	3	2,5
Coautor, Otro	2	1,7
Director, Primer autor	1	0,8
Total	120	100,0

De los 120 cirujanos que participaron en Proyectos de IBT, el 81,7% (n=98) lo hicieron en carácter de Primer autor y Coautor. Solo el 12,5% (n=15) lo hicieron solamente como primer autor. En los casos en los que la respuesta fue "Otro" incluyeron los términos: Colaborador, Docente-investigador (responsable de laboratorio), Equipo de cirugía oncológica, Recolección de datos, Doctorado y Tesista.

Han publicado trabajos en IBT el 38,1% (n=82) y de ellos el 72% lo hicieron en revistas indexadas. La tabla 9 muestra la distribución del total de publicaciones indexadas.

De los 215 encuestados, el 26,5% publicó en revistas indexadas (n=57) pero solamente superó los 20 artículos indexados el 8,8% (n=5).

**Tabla 9.** Cantidad de publicaciones indexadas

PUBLICACIONES INDEXADAS	Número	%
1	16	28,1
2	18	31,6
3	5	8,8
4	2	3,5
5 a 10	6	10,5
11 a 20	5	8,8
más de 20	5	8,8
Total	57	100,0

**Tabla 10.** Horas semanales dedicadas a IBT

HORAS	Número	%
1	14	14,4
2	11	11,3
3	3	3,1
4	10	10,3
5	4	4,1
6	3	3,1

Al preguntar sobre las **horas semanales** que le dedican a la actividad en IBT, se obtuvieron las respuestas que se detallan en la tabla 10.

Sobre un total de 97 cirujanos que reconocen su dedicación a la IBT, ninguno supera las seis horas semanales. Este hecho podría estar relacionado con otros aspectos evaluados, como el **estímulo** a la IBT que ofrecen las diferentes instituciones en donde desarrollan su actividad profesional. Solo el 34,9% de ellos refiere que han estimulado el desarrollo de la IBT en su lugar de trabajo.

Sin embargo, el 88,8% (n=191) responde afirmativamente que considera de **importancia** realizar IBT entre sus actividades.

El 85,6% (n=184) considera que, si en la Institución donde desarrolla su actividad asistencial incorpora IBT, sería un **impacto positivo** sobre la calidad asistencial.

La **financiación** para el desarrollo de la IBT ha sido afrontada con recursos personales en el 54,5%, mediante recursos privados en el 10,7% y con recursos obtenidos a través de instituciones financiadoras de la investigación (CONICET, CIC, Universidad, etc.) en el 9,8% de los casos.

La AAC ofrece para el 9,3% de los cirujanos encuestados **capacitación** en IBT. Entre aquellos que contestaron negativamente, manifiestan su deseo de capacitación en el 84,7% de las respuestas.

## SECCIÓN VIII

### Conclusiones

Debemos incorporar el concepto de investigación básica-traslacional a la investigación básica en cirugía, ya que los trabajos científicos en esta rama de las especialidades médicas generalmente son estudios preclínicos.

La investigación básica-traslacional debe formar parte de los procesos de educación continua de los cirujanos como parte del desarrollo del pensamiento científico.

Esta actividad requiere el trabajo interdisciplinario que incluye no solamente diferentes especialidades médicas sino otras profesiones.

Dada las características de esta actividad, todo aquel cirujano que desee iniciarse en investigación básica-traslacional inicialmente debe realizar trabajos en conjunto con investigadores básicos de carrera en temas de mutuo interés. Según mi experiencia, la manera de formarse en investigación es iniciar la tesis de doctorado y publicar los artículos que de ella se desprendan. Posteriormente, el cirujano que quiera desarrollar un Programa de Investigación básica-traslacional deberá incorporar, a su recurso humano, profesionales con dedicación de tiempo completo, que puedan ingresar en las diferentes modalidades de las instituciones de apoyo a la investigación.

Si se toma como ejemplo una revista de cirugía de reconocimiento internacional, solo un 6% de las publicaciones trataron sobre investigación básica, mientras que en la Revista Argentina de Cirugía, en casi diez años, de 403 trabajos científicos únicamente 3 correspondieron a la temática de este Relato.

De los modelos experimentales, los que más frecuentemente se adaptan a esta disciplina son los que se refieren a órganos aislados y a animales completos, especialmente roedores y cerdos. Están estandarizados y son de fácil accesibilidad.

Se destaca la importancia de una depurada técnica en el diseño experimental: definir el tema, plantear objetivos, formular hipótesis, justificar el argumento, elaborar el diseño experimental y, por último, solicitar la aprobación del CICUAL.

También debemos remitirnos a –y respetar– los principios bioéticos que implica trabajar con seres vivos, teniendo en cuenta la legislación vigente, la AACyTAL, el SENASA, las condiciones referidas en el decreto del ANMAT y por último el referido CICUAL.

Los recursos para la investigación básica-traslacional pueden provenir de fondos nacionales (CONICET), provinciales (CIC) y universitarios. Existen otras instituciones que brindan apoyo a la investigación tales como ministerios, diversas fundaciones y sociedades científicas. Con menor frecuencia y accesibilidad

están disponibles los Programas de Cooperación Internacional.

Son escasos los laboratorios, centros o institutos que realizan investigación básica-traslacional con producción científica y de reconocida trayectoria en nuestro medio. Se citan como ejemplo el Instituto de Ciencias Básicas y Medicina Experimental del Hospital Italiano de Buenos Aires y el Instituto de Trasplante Multiorgánico-Hospital Universitario Fundación Favalaro; hemos incluido en ese acápite nuestro Laboratorio de Trasplante de Órganos de la Facultad de Ciencias Médicas de la UNLP.

Se realizó una encuesta dirigida a los cirujanos Socios de la Asociación Argentina de Cirugía en relación con su actividad en investigación básica-traslacional (IBT). Fue respondida por 215 cirujanos de los cuales la mayoría pertenecen al género masculino (92,6%). La edad media de los que están involucrados en esta actividad es de 50,1 años y su rango etario más frecuente está entre 36 y 45 años. La mayoría no recibió capacitación (65%) en IBT y los que la recibieron se incluyen en el mismo grupo de los que participaron en mayor número de Proyectos. Respecto de las publicaciones que de esto se desprenden, no existen diferencias estadísticamente significativas entre la producción nacional e internacional. Es de remarcar que el 56,7% de los profesionales han respondido que participaron en Proyectos de IBT. De ellos, el 81,7% lo hizo en carácter de Director o Coautor; solo el 12,5% respondió que lo hizo como Primer autor. El 38,1% de los encuestados publicaron en revistas científicas, de los cuales el 26,5% lo hicieron en revistas indexadas. Cinco cirujanos han publicado más de 20 artículos. Llama la atención la escasa carga horaria que dedican semanalmente a la IBT ya que solo 3 cirujanos (3,1%) lo hace en 6 horas semanales. El 34,1% refiere que han estimulado el desarrollo de la IBT en su lugar de trabajo, pero reconocen en un 85,6% (n=184) la importancia de llevar adelante IBT y en un número similar 88,8% (n=191) afirman que el impacto sería positivo sobre la calidad asistencial. Es de resaltar el difícil acceso a la financiación por instituciones oficiales o privadas, lo que motiva que el principal recurso para afrontarlo sea propio de cada cirujano. Finalmente, el 84,7% (n=181) hace referencia a la necesidad de que la Asociación Argentina de Cirugía realice capacitación en IBT.

Desde el punto de vista personal es expresión y deseo de nuestro grupo de trabajo que la Asociación Argentina de Cirugía incorpore dentro de sus Capítulos la investigación básica-traslacional. Debe considerarla como parte de la formación del cirujano con capacitación y financiación por concurso de méritos, para incentivar este aspecto tan

importante de la medicina en general y de la cirugía en particular.

Es mi deseo que con este Relato pueda contribuir a que la Investigación Científica Básica-Traslacional

en Cirugía comience a transitar un camino en común con la actividad asistencial despertando el interés en cada cirujano y cumplir así con los objetivos propuestos.

## REFERENCIAS

- Pérez AS. Metodología para la elaboración de monografías y tesis. Buenos Aires: Eudeba-Cea; 1979.
- Gutiérrez SC. El modelo experimental en cirugía. Perspectiva histórica. *Cirujano General* 2000;22(3):272-8.
- Molina Martínez JL, Douglas Fernández Caraballo, González Madariaga Y, Sánchez Álvarez C. La Cirugía Experimental en la Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. *Revista Educación Médica del Centro (CUBA)* 2012;4(1):116-22.
- Rivero DSB. Metodología de la Investigación. Bogotá (Colombia): Shalom; 2008.
- Fauci AS. Biomedical research in an era of unlimited aspirations and limited resources. *Lancet* 1996;348(9033):1002-3.
- Forriol F, Vaquero J. The Spanish health care system: issues and challenges. *Injury* 2012;43 (Suppl 2):S1-2.
- Butler D. Translational research: crossing the valley of death. *Nature* 2008;453(7197):840-2.
- Rubio DM, Schoenbaum EE, Lee LS, Schteingart DE, Marantz PR, Anderson KE, et al. Defining translational research: implications for training. *Academic medicine: Journal of the Association of American Medical Colleges* 2010;85(3):470-5.
- Bermejo J, Heras M, Segovia J, Alfonso F. [Translational cardiovascular medicine. Now or never]. *Rev Esp Cardiol* 2009;62(1):66-8.
- Wehling M. Translational medicine: science or wishful thinking? *J Transl Med* 2008;6:31.
- Wehling M. Translational medicine: can it really facilitate the transition of research "from bench to bedside"? *Eur J Clin Pharmacol* 2006;62(2):91-5.
- Herreros JCJ, Trainini J. Investigación Traslacional en cirugía cardiovascular en el área de España. *Revista Argentina de Cardiología* 2010;78(1):61-8.
- Cicora F, Lausada N, Vásquez DN, Cicora P, Guerrieri D, González P, et al. Protective effect of immunosuppressive treatment before orthotopic kidney autotransplantation. *Transpl Immunol* 2011;24(2):107-12.
- Cicora F, Lausada N, Vásquez DN, Cicora P, Zalazar G, González P, et al. Sirolimus in kidney transplant donors and clinical and histologic improvement in recipients: rat model. *Transplant P* 2010;42(1):365-70.
- Cicora F, Roberti J, Lausada N, González P, Guerrieri D, Stringa P, et al. Donor preconditioning with rabbit anti-rat thymocyte immunoglobulin ameliorates ischemia reperfusion injury in rat kidney transplantation. *Transpl Immunol* 2012;27(1):1-7.
- Cicora F, Roberti J, Lausada N, González P, Guerrieri D, Stringa P, et al. [Immunosuppression in kidney donors with rapamycin and tacrolimus. Proinflammatory cytokine expression]. *Medicina* 2012;72(1):3-9. Epub 2012/01/20. Inmunosupresión en donantes renales. Expresión de citoquinas proinflamatorias.
- Cicora F, Roberti J, Vásquez D, Guerrieri D, Lausada N, Cicora P, et al. Preconditioning donor with a combination of tacrolimus and rapamycin to decrease ischaemia-reperfusion injury in a rat syngenic kidney transplantation model. *Clin Exp Immunol* 2012;167(1):169-77.
- Cicora F, Stringa P, Guerrieri D, Roberti J, Ambrosi N, Toniolo F, et al. Amelioration of renal damage by administration of anti-thymocyte globulin to potential donors in a brain death rat model. *Clin Exp Immunol* 2012;169(3):330-7.
- Cicora F, Stringa P, Guerrieri D, Vásquez D, Toniolo F, Roberti J, et al. Evaluation of histological damage of solid organs after donor preconditioning with thymoglobulin in an experimental rat model. *Transpl Immunol* 2013;28(4):203-5.
- Del Canizo López JF, López MD, Lledo García E, García Barreno P. [Design of experimental models in surgical investigation]. *Actas Urol Esp* 2008;32(1):27-40.
- Rao RS, Rao V, Kini S. Animal models in bariatric surgery—a review of the surgical techniques and postsurgical physiology. *Obes Surg* 2010;20(9):1293-305.
- Mucke T, Borgmann A, Wagenpfeil S, Gunzinger R, Nobauer C, Lange R, et al. Autonomization of epigastric flaps in rats. *Microsurgery* 2011;31(6):472-8.
- Landin L, Cavadas PC, González E, Rodríguez JC, Caballero A. Functional outcome after facial allograft transplantation in rats. *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery: JPRAS* 2008;61(9):1034-43.
- Jiang J, Humar A, Gracia B, Zhong R. Surgical technique for vascularized ear transplantation in mice. *Microsurgery* 1998;18(1):42-6.
- Yan Y, MacEwan MR, Hunter DA, Farber S, Newton P, Tung TH, et al. Nerve regeneration in rat limb allografts: evaluation of acute rejection rescue. *Plast Reconstr Surg* 2013;131(4):499e-511e.
- Bustamante J, Socolovsky M, Martins RS, Emmerich J, Pennini MG, Lausada N, et al. Effects of eliminating tension by means of epineural stitches: a comparative electrophysiological and histomorphometrical study using different suture techniques in an animal model. *Archivos de neuro-psiquiatria* 2011;69(2B):365-70.
- Lausada NR, Gondolesi GE, Ortiz E, Dreizen E, Raimondi JC. [Orthotopic liver transplant in rats. Surgical technique, complications and treatment]. *Acta Gastroenterológica Latinoamericana* 2002;32(2):63-70.
- Mattis VB, Wakeman DR, Tom C, Dodiya HB, Yeung SY, Tran AH, et al. Neonatal immune-tolerance in mice does not prevent xenograft rejection. *Exp Neurol* 2014;254:90-8.
- Zeigler MB, Chiu DT. Single-cell nanosurgery. *Methods in Molecular Biology (Clifton, NJ)* 2013;991:139-48.
- Peng R, Qin G, Li X, Lv H, Qian Z, Yu L. The PEG-PCL-PEG Hydrogel as an Implanted Ophthalmic Delivery System after Glaucoma Filtration Surgery; a Pilot Study. *Medical hypothesis, discovery and innovation in ophthalmology* 2014;3(1):3-8.
- Karahan O, Eryilmaz MA, Okus A, Ay S, Unlu Y, Cayci M, et al. Evaluating the effectiveness of spleen autotransplantation into the liver and the omentum. *Bratislavské Lekárske Listy* 2013;114(11):610-5.
- Cuniberti LA, Stutzbach PG, Guevara E, Yannarelli GG, Laguens RP, Favalaro RR. Development of mild aortic valve stenosis in a rabbit model of hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(11):2303-9. Epub 2006/06/06.
- Cabrera Fischer EI, Willshaw P, Armentano RL, Besanson Delbo MI, Pichel RH, Favalaro RG. Experimental acute right ventricular failure and right ventricular assist in the dog. *J Thorac Cardiov Sur* 1985;90(4):580-5.
- Bouillon F, Sinagra A, Riarte A, Lauricella M, Barra J, Besanson M, et al. Experimental cardiac transplantation and chronic Chagas' disease in dogs. *Transplant P* 1988;20(Suppl 1):432-7.
- Predescu D, Predescu I, Boeriu M, Constantinoiu S. Motor Criteria Evaluation of Iso-anisoperistaltic Graft in Oesophageal Reconstruction - An Experimental Study of Isolated Colic Graft Motility Pattern in Dogs. *Chirurgia (Bucharest, Romania)* 2014;109(2):213-7.
- Kielbowicz Z, Kuryszko J, Strzadala L. Experimental allogenic transplantation of cornea endothelial cells in cats. *Pol J Vet Sci* 2010;13(4):731-41.
- Reber PU, Patel AG, Lewis MP, Ashley SW, Reber HA. Stenting does not decompress the pancreatic duct as effectively as surgery in experimental chronic pancreatitis. *Surgery* 1998;124(3):561-7.
- Varas J, Mejia R, Riquelme A, Maluenda F, Buckel E, Salinas J, et al. Significant transfer of surgical skills obtained with an advanced laparoscopic training program to a laparoscopic jejunojejunostomy in a live porcine model: feasibility of learning advanced laparoscopy in a general surgery residency. *Surg Endosc* 2012;26(12):3486-94.
- Lascano EC, Bertolotti A, Gómez CB, Osses J, Negroni JA, Cuniberti L, et al. Failure of IL-8 to assess early reperfusion injury follow-

- ing lung transplantation of cardiac death donor pigs. *Transplant International: Official Journal of the European Society for Organ Transplantation* 2009;22(5):574-82.
40. Bertolotti A, Gómez C, Lascano E, Negroni J, Cuniberti L, Yannarelli G, et al. Effect of preservation solution on graft viability in single-lung transplantation from heart-beating donors in pigs. *Transplant P* 2007;39(2):355-7.
  41. Lubienski A, Bitsch RG, Lubienski K, Kauffmann G, Duex M. Radiofrequency ablation (RFA): development of a flow model for bovine livers for extensive bench testing. *Cardiovasc Inter Rad* 2006;29(6):1068-72.
  42. Flanigan DC, Harris JD, Brockmeier PM, Lathrop RL, Siston RA. The effects of defect size, orientation, and location on subchondral bone contact in oval-shaped experimental articular cartilage defects in a bovine knee model. *Knee Surg Sport Tr A: official journal of the ESSKA* 2014;22(1):174-80.
  43. Cox A, Zhong R. Current advances in xenotransplantation. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International: HBPD INT* 2005;4(4):490-4.
  44. Riau AK, Angunawela RI, Chaurasia SS, Lee WS, Tan DT, Mehta JS. Reversible femtosecond laser-assisted myopia correction: a non-human primate study of lenticule re-implantation after refractive lenticule extraction. *PLoS One* 2013;8(6):e67058.
  45. Plummer SC. III. Research on the Surgical Anatomy of the Middle Meningeal Artery. *Ann Surg* 1896;23(5):540-72.
  46. Crile G, Dolley DH. An experimental research into the resuscitation of dogs killed by anesthetics and asphyxia. *J Exp Med* 1906;8(6):713-25.
  47. Hutson JM, Baskin LS, Risbridger G, Cunha GR. The power and perils of animal models with urogenital anomalies: Handle with care. *Journal of Pediatric Urology* April 12, 2014; doi: 10.1016/j.jpuro.2014.03.003. [Epub ahead of print].
  48. Broadhead CL, Watson J. Communication of the three Rs within establishments: some problems and solutions. Report of a LASA Alternatives Section meeting. Laboratory Animal Science Association. *Alternatives to Laboratory Animals: ATLA* 2001;29(2):193-7.
  49. Camprodon RA, Bowles MJ. Perioperative analgesia in experimental small bowel transplantation. *Transplant P* 2006;38(6):1857-8.
  50. Gómez Dumm IN, Raimondi C, Touceda L, Fassit JC. Effect of methyl-prednisone and cyclosporine on the lipid pattern and polyunsaturated fatty acid biosynthesis in the rat. *Acta Physiologica, Pharmacologica et Therapeutica Latinoamericana: órgano de la Asociación Latinoamericana de Ciencias Fisiológicas y [de] la Asociación Latinoamericana de Farmacología* 1999;49(3):124-33.
  51. de Gómez Dumm NT, Giammona AM, Touceda LA, Raimondi C. Lipid abnormalities in chronic renal failure patients undergoing hemodialysis. *Medicina* 2001;61(2):142-6.
  52. de Gómez Dumm NT, Giammona AM, Touceda LA. Variations in the lipid profile of patients with chronic renal failure treated with pyridoxine. *Lipids in health and disease* 2003;2:7.
  53. de Gómez Dumm NT, Giammona AM, Touceda LA. Variations in the lipid profile of patients with chronic renal failure, treated with folic acid. *International journal for vitamin and nutrition research. Internationale Zeitschrift für Vitamin- und Ernährungsforschung Journal International de Vitaminologie et de Nutrition* 2003;73(3):215-20.
  54. Lausada NR, de Gómez Dumm IN, Camihort G, Raimondi JC. Lipid pattern in kidney-transplanted rats without immunosuppressive therapy. *Transplant P* 2002;34(1):380-3.
  55. Lausada N, de Gómez Dumm Nelva T, Georgina L, Gisela C, Clemente R. Effect of different immunosuppressive therapies on the lipid pattern in kidney-transplanted rats. *Transplant International: Official Journal of the European Society for Organ Transplantation* 2005;18(5):524-31.
  56. Lausada N, de Gómez Dumm IN, Raimondi JC, de Alaniz MJ. Effect of cyclosporine and sirolimus on fatty acid desaturase activities in cultured HEPG2 cells. *Transplant P* 2009;41(5):1865-70.
  57. Beveraggi EM, Sivori EC, Sivori EA, Sivori JA, Caruso ES, Cascardo S, et al. [Experimental study of gastric freezing]. *Boletines y trabajos-Sociedad de Cirugía de Buenos Aires* 1964;48:710-42.
  58. Virno F, Beveraggi EM. [On preventive ligation of the inferior mesenteric vein in surgical therapy of cancer of the left colon and rectum]. *Il Policlinico Sezione chirurgica*. 1965;72(6):313-20.
  59. Diliz-Perez HS, Hong HQ, de Santibañes E, Bedetti C, Iwatsuki S, Shaw BW, Jr., et al. Total pancreaticoduodenal homotransplantation in dogs immunosuppressed with cyclosporine and steroids. *Am J Surg* 1984;147(5):677-80.
  60. Hyon SH, Groppa R, Pekolj J, Giudice C, Domenech A, Litwak L, et al. [Kidney and pancreas transplantation: initial experience at a single transplant center in Argentina]. *Medicina* 1999;59(6):685-92.
  61. Campa JL, Pérez V, de Santibañes E. [Liver transplantation: current status]. *Acta Gastroenterológica Latinoamericana* 1983;13(4):741-4.
  62. Barbich M, Hyon SH, Vieiro Laucirica M, Mullen J, Sorroche P, Furzi A, et al. Effect of embolization of impure islets on liver histology and biochemical variables. *Transplant P* 1998;30(2):415-6.
  63. Argibay PF, Hyon SH, Martínez-Garbino J, Vázquez JC, Rosa-Diez G, Pekolj J, et al. Polyacrylonitrile membrane interposition between a xenograft and a patient in fulminant liver failure: the concept of xenohemodiafiltration in clinical practice. *ASAIO Journal (American Society for Artificial Internal Organs)* 1992) 2000;46(4):505-10.
  64. Barbich M, Lorenti A, Hidalgo A, Ielpi M, de Santibañes M, de Santibañes E, et al. Culture and characterization of human hepatocytes obtained after graft reduction for liver transplantation: a reliable source of cells for a bioartificial liver. *Artif Organs* 2004;28(7):676-82.
  65. Ferraris JR, Argibay PF, Costa L, Jiménez G, Coccia PA, Ghezzi LF, et al. Influence of CYP3A5 polymorphism on tacrolimus maintenance doses and serum levels after renal transplantation: age dependency and pharmacological interaction with steroids. *Pediatr Transplant* 2011;15(5):525-32.
  66. Gimeno ML, Hyon SH, Argibay PF. [Cell therapy for diabetes mellitus: beyond stem cells]. *Medicina* 2011;71(3):267-73.
  67. Cabrera Fischer EI, Willshaw P, de Forteza E, Biagetti M, Altman R, Morales MC, et al. Animal model of acute pulmonary thromboembolism treated by local recirculation of streptokinase through the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987;93(4):620-7.
  68. Bertolotti AM, Álvarez FA, Defranchi S, Álvarez M, Laguens RP, Favalaro RR. Successful circumferential free tracheal transplantation in a large animal model. *Journal of Investigative Surgery: the Official Journal of the Academy of Surgical Research* 2012;25(4):227-34.
  69. Lausada N, Stringa P, Cabanne A, Ramisch D, Machuca M, Galvao F, et al. [Impact of ischemia-reperfusion injury on long survival rate in intestinal transplantation in rats]. *Acta Gastroenterológica Latinoamericana* 2011;41(2):129-36.
  70. Meier D, Cagnola H, Ramisch D, Rumbo C, Chirido F, Docena G, et al. Analysis of immune cells draining from the abdominal cavity as a novel tool to study intestinal transplant immunobiology. *Clin Exp Immunol* 2010;162(1):138-45.
  71. Meier D, Rumbo M, Gondolesi GE. Current Status of Allograft Tolerance in Intestinal Transplantation. *International Reviews of Immunology*. 2013.
  72. Stringa P, Lausada N, Romanin D, Machuca M, Cabanne A, Rumbo M, et al. Defining the nonreturn time for intestinal ischemia reperfusion injury in mice. *Transplant P* 2012;44(5):1214-7.
  73. Stringa P, Romanin D, Lausada N, Machuca M, Raimondi JC, Cabanne A, et al. Ischemic preconditioning and tacrolimus pretreatment as strategies to attenuate intestinal ischemia-reperfusion injury in mice. *Transplant P* 2013;45(6):2480-5.
  74. Zambarnardi A. *Trasplante de intestino*. Buenos Aires: Universidad Favalaro; 2013.
  75. Zambarnardi A, Gondolesi G, Cabanne A, Martínez MI, Solar H, Rumbo M, et al. Serum albumin level during intestinal exfoliative rejection: a potential predictor of graft recovery and patient outcome. *Clin Transplant* 2013;27(2):E137-42.
  76. Gondolesi GE, Semplici AM, Luna GC, Vidal MS, Arauz MS, Raimondi JC, et al. Alpha-Tocopherol reduces hepatocyte ischemia-reperfusion injury in an isolated rat liver model. *Transplant P* 1998;30(6):2885-8.
  77. Gondolesi GE, Lausada N, Schinella G, Semplici AM, Vidal MS, Luna GC, et al. Reduction of ischemia-reperfusion injury in parenchymal and nonparenchymal liver cells by donor treatment with DL-alpha-tocopherol prior to organ harvest. *Transplant P* 2002;34(4):1086-91.
  78. Lausada NR, Escudero E, Lamonega R, Dreizzen E, Raimondi JC. Use of cryopreserved rat arteries for microsurgical training. *Microsurgery* 2005;25(6):500-1.
  79. Lausada NR, Bouillon S, Bouillon F, Tacconi de Gómez Dumm IN. Erythrocyte membrane, plasma and atherosclerotic plaque lipid pattern in coronary heart disease. *Medicina* 2007;67(5):451-7.



# ÍNDICE

## PARTE II: INVESTIGACIÓN CLÍNICA

*Dr. Carlos A. Vaccaro*

<b>PRÓLOGO</b>		23
<b>INTRODUCCIÓN</b>		24
<b>SECCIÓN I</b>	La importancia de la investigación clínica para el cirujano	24
	¿Cuál es la importancia de la investigación para el cirujano en formación?	24
	¿Cuáles son las barreras y los facilitadores de la investigación en cirugía?	24
	¿Cómo evaluar la actividad de investigación?	26
<b>SECCIÓN II</b>	Aspectos relacionados con las publicaciones	27
	¿Por qué un cirujano debe publicar?	27
	¿Qué se debe publicar?	27
	¿Dónde se debe publicar?	27
	¿Cómo escribir un artículo original?	28
	¿Cuáles son los requisitos para ser autor?	28
	¿Cómo funciona el proceso editorial?	30
	¿Cómo se jerarquizan las revistas científicas?	33
	¿Cómo realizar una lectura crítica?	35
<b>SECCIÓN III</b>	La cirugía basada en la evidencia	36
	¿Qué es la medicina basada en la evidencia y cuáles son sus alcances?	36
	¿Cuál es la situación de la cirugía basada en la evidencia?	36
	Revisión sistemática y metanálisis: ¿cuáles sus ventajas y limitaciones?	37
	¿Qué lugar ocupan los registros?	38
	¿Cuál es el papel de los líderes de opinión?	39
	Niveles de evidencia y grados de recomendación	39
	¿Variación, innovación o investigación?	39
<b>SECCIÓN IV</b>	Aspectos metodológicos	42
	El protocolo: ¿cuál es la pregunta?	42
	¿Cuál es el mejor diseño para responder a la pregunta?	43
	La generalización de los resultados: población blanco y muestra del estudio	44
	¿Cuáles son las amenazas a la validez?	44
	La prueba de hipótesis	46
	¿Diferencia estadísticamente significativa o diferencia clínicamente importante?	48
	¿Qué son los intervalos de confianza?	48
	Pruebas diagnósticas: sensibilidad, especificidad y valores predictivos	49
	Aspectos éticos de la investigación clínica	50
	Revisión ética de los protocolos de investigación	50
	Resumen y comentarios finales	51



## PRÓLOGO

El Relato del Congreso Argentino es una distinción a la trayectoria de un cirujano y su Institución. En mi caso, a esa Institución, debo mi formación y desarrollo profesional como cirujano e investigador. Estoy persuadido de que no me hubiera podido ser posible alcanzar este logro en otro lugar. El Hospital Italiano de Buenos Aires es el ámbito ideal para el desarrollo científico de un cirujano ya que ofrece un alto volumen de pacientes, la posibilidad de una dedicación exclusiva, el soporte de expertos investigadores clínicos y básicos, el reconocimiento de las autoridades y la pujanza de los Residentes y “Fellows”, siempre ávidos de nuevos conocimientos.

En un Relato suele exponerse claramente una posición personal. Sin embargo, la temática en esta oca-

sión no permite consideraciones personales mayores. Por este motivo, mi impronta personal está plasmada en la selección de los conceptos desarrollados y su forma de integración, sobre la base de mi experiencia con la investigación en cirugía. El presente texto es fruto de una extensa búsqueda bibliográfica, una encuesta nacional e incontables momentos compartidos con médicos que piensan y reflexionan con intensidad, eficacia y sin egoísmo. Muchos de ellos han colaborado corrigiendo el texto o revisándolo críticamente. Si bien el contenido preliminar enviado mantuvo su formato, sin duda el aporte de cada uno de ellos le dio un matiz mucho más maduro y completo. A todos ellos mi más profundo agradecimiento.

**Carlos A. Vaccaro**

*Dedicado al Profesor  
**Dr. Enrique Marcelo Beveraggi,**  
Líder, Jefe y Amigo*

## INTRODUCCIÓN

*“Investigar es ver lo que todos los demás han visto, y pensar lo que nadie más ha pensado.”*

**Albert Szent-Gyorgyi**

Históricamente, la mayoría de las intervenciones en la práctica clínico-quirúrgica estuvieron basadas en usos, costumbres, dogmas y experiencias no sustentadas por estudios rigurosos. En la actualidad, la toma de decisión basada en la evidencia es exigida no solo por la comunidad científica sino también por instituciones, prestadores de salud y los propios pacientes. Asimismo, el conocimiento en cirugía ha profundizado su fundamento multidisciplinario demandando a los cirujanos un adecuado entendimiento de las publicaciones que incluyen metodología más compleja. Por estos motivos, los cirujanos deben ampliar su conocimiento y capacidad para evaluar críticamente la evidencia publicada. Una adecuada comprensión en este campo no solo permite que el cirujano aumente su habilidad para potenciar su actividad científica y la de sus discípulos, sino también contribuye a que el cirujano moderno no pierda su papel protagónico en los equipos multidisciplinarios.

## REFERENCIAS

1. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. JAMA. 1992;268(17):2420-5. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1404801>. Accessed April 9, 2014.
2. Young JM, Solomon MJ. Improving the evidence-base in surgery: evaluating surgical effectiveness. ANZ J Surg. 2003;73(7):507-10. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12864826>.

## SECCIÓN I

### La importancia de la investigación clínica para el cirujano

*“La verdadera ciencia enseña, por encima de todo, a dudar y a ser ignorante.”*

**Miguel de Unamuno**

En esta sección se describen la importancia que tiene la investigación clínica en la formación y actividad profesional de un cirujano, los factores que actúan como barreras y facilitadores de ella y cuáles son las formas de evaluarla.

#### **¿Cuál es la importancia de la investigación para el cirujano en formación?**

La investigación es importante para el desarrollo intelectual, crítico y ético de los cirujanos.<sup>1</sup> El primer acercamiento a la investigación debería concretarse durante el período de formación.<sup>2</sup> La Society of Academic and Research Surgery of Great Britain and Ireland recomienda que todos los Residentes de cirugía realicen actividad de investigación ya que considera que brinda numerosas ventajas personales y grupales: permite desarrollar habilidades de análisis crítico y mejorar la comprensión; enriquece las investigaciones en curso y fomenta el desarrollo

El concepto de Cirugía Basada en la Evidencia<sup>1</sup> fue introducido casi 10 años más tarde que el de Medicina Basada en la Evidencia.<sup>2</sup> Si bien esta se considera la mejor aproximación para una toma de decisión, no deja de tener desventajas y limitaciones, algunas de las cuales son propias de la cirugía. En este contexto, los objetivos del presente relato son enfatizar la importancia de la investigación para el cirujano y brindar herramientas que faciliten las publicaciones y la lectura crítica. A estos fines, el relato está dividido en 4 secciones: en la primera se destacan las ventajas que brinda investigar a los cirujanos formados y en formación, y se presentan sus barreras y facilitadores; en la segunda se desarrollan los aspectos relacionados con las publicaciones, detallando el proceso editorial y cómo determinar el derecho y la jerarquización de la autoría; en la tercera sección se abordan los aspectos correspondiente a la Cirugía Basada en la Evidencia y en la cuarta se presentan los aspectos metodológicos básicos que se requieren para la adecuada redacción y lectura crítica de un artículo científico. A fin de facilitar la comprensión y el repaso del contenido del Relato, al final de cada sección se incluye un apartado con los conceptos destacados y las referencias correspondientes.

de nuevas líneas; proporciona experiencia para la obtención de recursos económicos y desarrolla habilidades para futuros liderazgos.

Si bien la profundidad y la duración de la investigación durante una Residencia dependen en gran parte de la vocación, capacidad e intención futuras de cada persona, todo programa de Residencia debería incluir formalmente un contenido mínimo y un objetivo por alcanzar. En este sentido el *Intercollegiate Surgical Curriculum* del Reino Unido establece 3 niveles de desarrollo científico para alcanzar durante la formación del cirujano, que van desde la capacidad para realizar un trabajo de investigación simple hasta la obtención de un doctorado (Tabla 1).

#### **¿Cuáles son las barreras y los facilitadores de la investigación en cirugía?**

Entre los factores que pueden actuar como barreras se encuentran la falta de tiempo, la capacitación y la tutorización. Un 75,7% de los 289 cirujanos encuestados refirieron al menos uno de estos factores. A estas variables objetivables se les suman las relacionadas con la idiosincrasia del cirujano y su

**Tabla 1.** Requerimientos para ser desarrollados a medida que progresa la formación básica del cirujano (de acuerdo con el *Intercollegiate Surgical Curriculum*, modificado por el autor)

<p><b>Nivel 1</b></p> <p>Objetivo: ser capaz de realizar un estudio de investigación simple y presentar los resultados Actividad práctica: analizar la evidencia publicada</p>
<p><b>Nivel 2</b></p> <p>Objetivo: ser capaz de plantear una pregunta de investigación; proponer el enfoque metodológico para resolverla; llevar a cabo la investigación, difundir sus resultados, identificar áreas para futuras investigaciones Actividades prácticas: realizar una presentación ante un Comité de Ética; realizar una presentación de un encuentro nacional; realizar una publicación en una revista revisada por pares</p>
<p><b>Nivel 3</b></p> <p>Objetivo: demostrar un enfoque riguroso de la investigación Actividades prácticas: publicar un artículo en una revista con revisión de pares como primer autor; obtención de un posgrado (p. ej., doctorado); participación en una revisión sistemática con resultados definidos; ser revisor de una revista indexada</p>

actividad específica en un ámbito como el quirófano, que no promueve la discusión de ideas. Entre los facilitadores se encuentran los cursos de capacitación, la dedicación a tiempo completo en una institución, la motivación por parte de los líderes y el apoyo económico. En la encuesta, un 50,5% de los cirujanos había realizado un curso de investigación. Este grupo tuvo una participación más frecuente en investigación que los que no lo habían realizado (51,3% vs. 35,2%,  $p=0,006$ ). Asimismo, la realización de un curso se asoció a una mayor proporción de presentaciones en congresos nacionales (83,6% vs. 65,7%),  $p<0,001$  e internacionales (41,1% vs. 25,2%,  $p<0,01$ ).

Sin duda la dedicación a tiempo completo en una sola institución y la motivación de los líderes son grandes facilitadores. De acuerdo con la encuesta, un 61% de los cirujanos refirió no sentirse motivado a investigar en su lugar de trabajo. A su vez, aquellos que reciben mucho estímulo (10,4% de la muestra) publicaron en un porcentaje significativamente mayor que el resto (93,3% vs. 62%,  $p=0,0001$ ). Si bien el estímulo no influyó en la proporción de presentaciones al Congreso Argentino (77,8% vs. 75%,  $p=0,6$ ), aquellos que recibieron estímulo realizaron una proporción significativamente mayor de comunicaciones en congresos internacionales (49,1% vs. 24,4%,  $p<0,01$ ).

En el contexto de la motivación también es muy importante el reconocimiento económico que “proteja” este tipo de actividad no tan lucrativa. En el año 1992, bajo la Jefatura del Profesor Doctor Enrique M. Beveraggi, el Servicio de Cirugía General creó una Sección de Investigación a cargo del Doctor Pablo F. Argibay. Esta sección concretó sus 2 objetivos: brindar apoyo para el desarrollo de la investigación a los médicos del Servicio y crear un Instituto de Ciencias Básicas y Medicina Experimental (ICBME) que finalmente se concretó en el año 1999. Esta línea se continuó durante las sucesivas Jefaturas y en los últimos años se han incentivado especialmente

las publicaciones en revistas internacionales totalizando durante 2012-2013, 73 artículos en revistas indexadas.

Los Jefes de Residentes, Jefe de Secciones y Jefes de Servicio y Departamento de Docencia tienen la responsabilidad de fomentar esta actividad y brindar facilitadores para los Residentes. En una encuesta-evaluación anónima sobre actividad académica realizada entre 109 Residentes del Hospital Italiano de Buenos Aires, los Residentes de Cirugía General obtuvieron una puntuación idéntica a los de Clínica Médica (6,2), ubicándose por debajo de los Residentes de Urología con 7,4 y por delante de los de Gastroenterología y Traumatología. Independientemente del Servicio al que pertenecían, los Residentes que tenían una publicación relevante habían realizado un curso de investigación en una mayor proporción (30,2% vs. 12,3%,  $p<0,05$ ), habían tenido un mayor tiempo protegido (15,1% vs. 8,5%  $p<0,05$ ) y una mayor proporción de tutores (25,4% vs. 10,2%,  $p<0,05$ ). Desde 2011 a 2013 la residencia produjo 12 publicaciones indexadas en PubMed, y los cirujanos con beca de especialización han obtenido 2 premios anuales de la Academia Argentina de Cirugía.

Un modelo facilitador con alta tasa de éxito es el propuesto por la *London School of Surgery* y que consiste en un esquema que intercala tiempos definidos de investigación supervisada.<sup>3</sup> Desde este año, mediante un convenio con el sector de investigación clínica del Servicio de Clínica Médica, se implementó un nuevo programa en la residencia de Cirugía General del Hospital Italiano que aporta una aproximación progresiva y guiada a la investigación clínica. El programa consiste en la rotación exclusiva de un mes en cada año de la residencia, en la cual el Residente irá trabajando sobre los diferentes pasos de la investigación clínica y básica. Así, en el primer año tienen un curso introductorio en metodología y comienzan a profundizar sobre el tema que van a

investigar hasta llegar finalmente a la pregunta de su investigación. Durante el segundo año se los acompañará en los diferentes pasos del armado del protocolo de investigación brindándoles las herramientas necesarias para elegir el mejor diseño para su pregunta y definir correctamente las diferentes etapas del protocolo. En el tercer año realizan el análisis de los datos recolectados entre ambas rotaciones para finalmente en su último año concluir el trabajo de investigación el cual deberá ser presentado o publicado. En todas estas etapas se encuentran supervisados por un integrante del sector de Investigación Clínica del Servicio de Clínica Médica. Es de destacar que, durante las rotaciones en este sector, los Residentes tienen su tiempo protegido y no deben realizar actividad asistencial ni guardias los días de semana.

Otro facilitador importante es el fomento a la investigación a través una política institucional consensuada. En este sentido, el Hospital Italiano ha formado un Consejo de Investigación que, entre otras funciones, asesora a la Dirección en cuanto a la asignación de los fondos disponibles para investigación no financiada por empresas. Dichos fondos provienen del "overhead" abonado a la Institución por la industria biomédica generadora de protocolos. Adicionalmente el Consejo de Investigación, dada su representatividad, puede sugerir políticas y líneas de investigación institucional, las que luego son consideradas por el Departamento de Docencia e Investigación (DDI), el Departamento de Investigación del Instituto Universitario Escuela de Medicina Hospital Italiano, el Instituto de Ciencias Básicas y Medicina Experimental y los grupos y comités que funcionan bajo el Convenio de Alianza Estratégica y los investigadores en general. El Consejo de Investigación está compuesto por 11 miembros (un representante de la Dirección Médica; dos Jefes de Departamento o sus representantes, uno de ellos el del DDI; un miembro del Instituto de Ciencias Básicas y Medicina Experimental; un miembro del Comité de Ética de Protocolos de Investigación; un miembro del Comité de Investigación Clínica; un miembro del Comité de Investigación en Educación Médica; un miembro del Instituto Universitario Escuela de Medicina y tres representantes de profesionales investigadores. Actualmente se están otorgando 8 becas anuales y se proyecta adicionar una Beca de Educación Médica y un subsidio. Por otra parte, el Instituto Universitario otorga anualmente dos becas para inicio de tesis de doctorado y tres subsidios de investigación, uno en educación médica, uno en ciencias básicas y uno en investigación clínica.

### ¿Cómo evaluar la actividad de investigación?

No existe ningún método simple ni objetivo para la evaluación de un investigador. Las organizaciones extranjeras de apoyo a la investigación científica y las redes sociales de investigadores como el *Research*

*Gate* (<http://www.researchgate.net>) utilizan el factor de impacto de las revistas donde publican sus participantes para categorizarlos. Este tipo de valoración (particularmente notable en el Reino Unido) ha llevado a que las universidades prioricen las ciencias básicas (que producen investigación publicada en revistas de mayor factor de impacto), en detrimento de la investigación clínica. Otra desventaja de estos sistemas es que alientan investigaciones en las áreas densamente desarrolladas (en las que un gran número de científicos pueden citar el trabajo) y desalientan nuevas líneas de investigación menos citables. Otra debilidad mayor de utilizar el factor de impacto para jerarquizar a un investigador en particular es que esto presume que el aporte de cada autor es igualitario cuando en realidad suele ser muy diferente. Incluso, si bien las revistas más importantes tienen reglamentadas las actividades que justifican la autoría, la inclusión por cortesía o compromiso es frecuente (véase Sección II). Para solucionar estos problemas, en 2012 se desarrollaron una serie de recomendaciones, conocidas como *The San Francisco Declaration on Research Assessment (DORA)*,<sup>4</sup> que pretenden detener el uso del factor de impacto para juzgar el trabajo de un científico individual y corregir las distorsiones en la evaluación de la investigación científica.

Alternativamente al uso del factor de impacto, existen otras formas de medir el índice de citación de artículos individuales (como la frecuencia de su citación) y de un autor (total de citas o el promedio de citación por artículo). Para la evaluación de los autores existen otras mediciones de las cuales la más notable es el índice H que indica la mayor cantidad de artículos publicados con un determinado número de citas. Asimismo, el índice M (que se calcula dividiendo el índice H por el número de años desde la primera publicación) permite compensar el menor tiempo para publicar o ser citados que tienen los científicos jóvenes en relación con los más experimentados. En resumen, a causa de las debilidades que presentan todos los índices mencionados, la jerarquización de la actividad científica debería basarse en una valoración cualitativa que, en lugar de estimar la cantidad de publicaciones, incentive el desarrollo de trabajos que introduzcan un aporte realmente significativo.

### Conceptos destacados:

- La investigación es importante para el desarrollo intelectual, crítico y ético del cirujano. Entre las barreras identificadas está la falta de tiempo y recursos. La motivación por parte de las autoridades y la realización de cursos facilitan las publicaciones y participaciones en eventos científicos especialmente los internacionales.
- No existe ningún método simple ni objetivo para la evaluación de un investigador. Una debilidad

del factor de impacto para jerarquizar a un investigador es que presume que el aporte de cada autor es igualitario cuando en realidad suele ser muy diferente. Alternativamente al uso del factor de impacto existen otras formas de medición (el índice de citación de artículos individuales, el índice H y el índice M).

- A causa de las debilidades que presentan todos los índices mencionados, la jerarquización de la actividad científica debería basarse en una valoración cualitativa que, en lugar de valorar la cantidad de publicaciones, incentive el desarrollo de trabajos que introduzcan un aporte realmente significativo.

## REFERENCIAS

1. Mariette C, Piessen G, Robb WB. Publishing in surgery: how and why? *Langenbecks Arch Surg.* 2013;398(4):587-93.
2. Steffes CP, Dulchavsky SA. Basic science curriculum during residency: justification based on in-training examination scores. *Am J Physiol.* 1994;267(6 Pt 3):S109-12. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7998608>.
3. Association of Surgeons of Great Britain and Ireland 35-43 Lincoln's Inn Fields, London W 3PE). *The Place of Research and Other Educational Experience in UK Surgical Training: Guidance for Surgical Trainees.* 2010.
4. Alberts B. Impact factor distortions. *Science.* 2013; 340(6134):787.

## SECCIÓN II

### Aspectos relacionados con las publicaciones

*"No tienes que escribir porque quieres decir algo, tienes que escribir porque tienes algo que decir."*

**Scott Fitzgerald**

#### ¿Por qué un cirujano debe publicar?

La creciente carga asistencial y administrativa, la falta de reconocimiento institucional y la retribución económica atentan contra el desarrollo académico de los médicos. Probablemente por estos motivos, para la mayoría de los cirujanos publicar no sea lo más importante. Incluso algunos nunca escribirán durante su carrera. Sin embargo, la productividad científica tiene implicancias en la reputación de los departamentos quirúrgicos y la obtención de apoyos económicos, por lo que su papel es cada vez más importante.<sup>1</sup> Así existen dos tipos de razones que justifican esforzarse para realizar una actividad académico-científica: las altruistas y las personales. Las razones altruistas incluyen el deseo de difundir lo que uno sabe en retribución a los conocimientos recibidos de nuestros maestros. Los médicos tenemos la obligación moral de comunicar cualquier nueva observación significativa, sea esta positiva, negativa o un éxito o un fracaso.<sup>2</sup> Entre las razones personales se incluyen la mejora del propio conocimiento y la capacidad para opinar, el reconocimiento de colegas, el desarrollo de contactos profesionales y la promoción dentro del ámbito académico. En un hospital académico es responsabilidad de los miembros mayores (*senior*) crear un ambiente que conduzca al desarrollo de investigaciones y publicaciones, así como también permitir que los miembros más jóvenes crezcan científicamente y adquieran su propia independencia intelectual.

#### ¿Qué se debe publicar?

Para los cirujanos jóvenes puede ser difícil saber "qué" se puede publicar, "dónde" debe ser

publicado y "cuál" es la mejor manera de escribir. Para el cirujano experimentado, el desafío es publicar en forma rápida un buen artículo en una revista de alto impacto. A pesar de la importancia de publicar, el "arte de publicar" no suele ser enseñado durante la carrera ni en los programas de especialización.

Para publicar se debe tener algo que decir. Para el joven cirujano, la comunicación de caso es útil a fin de desarrollar las primeras habilidades que se requieren para una publicación. Existen numerosos ejemplos de renombrados editores en jefe de revistas indexadas cuya primera publicación fue este tipo de comunicaciones. Lamentablemente, la presión del "factor de impacto" hace que las mejores revistas en general no acepten este tipo de informes. Los estudios retrospectivos constituyen un nivel superior totalmente adecuado para realizar una publicación relevante pero es importante que contribuyan con un conocimiento nuevo. Un artículo técnico, basado en la descripción de una innovación, habitualmente es de interés para un amplio rango de lectores. Para realizar un estudio prospectivo aleatorizado se requiere un escenario académico adecuado o la colaboración internacional. El estudio en curso sobre el efecto del mosapride en el íleo posoperatorio en cirugía colorrectal laparoscópica llevado a cabo por los residentes del Hospital Italiano de Buenos Aires es un ejemplo de la factibilidad de un estudio complejo cuando una Institución brinda el marco adecuado y hay cirujanos jóvenes capacitados y altamente motivados.

#### ¿Dónde se debe publicar?

Si bien se suele destacar la relevancia de lograr una publicación en una revista extranjera, la publicación en revistas locales es de gran importancia para alcanzar difusión nacional sin la barrera idiomática y fomentar el desarrollo de nuestras Sociedades

Científicas. Afortunadamente, las recomendaciones del grupo Vancouver<sup>3</sup> admiten la duplicación de publicaciones bajo ciertas circunstancias (aprobación de ambos editores, focalización en diferentes tipos de lectores, aclaración a pie de página).

El inglés se ha convertido en el lenguaje internacional de la literatura médica. Varios estudios han demostrado que los artículos escritos en inglés son muchos más citados.<sup>1</sup> Mientras que su factor de impacto promedio es 3,7, el de los artículos en alemán es 0,6, en francés de 0,5 y en japonés de 0,5 (no hay mención del idioma castellano). Por esta razón, si se cuenta con un marco académico adecuado, se debe aspirar a lograr una publicación en una revista indexada. De acuerdo con la encuesta, el 43% de los cirujanos tienen publicaciones de este tipo con una mediana de 2, un intervalo de confianza del 95% de 2 a 3 y un rango de 1 a 30.

Al elegir la revista se debe valorar la masa potencial de lectores, la jerarquía de la revista y la posibilidad de aceptación. Estos aspectos no siempre se conjugan: ciertas revistas con alto impacto tienen un número reducido de lectores (p. ej., el *American Journal of Transplantation* cuyo factor de impacto es de 6,2). En relación con la aceptabilidad, lograr publicar en una revista indexada es cada vez más difícil debido a la constante mejora en la calidad de los trabajos realizados. La tasa de rechazo en revistas como *Annals of Surgery* y el *British Journal of Surgery* es de 80% y 85%, respectivamente.<sup>1</sup>

### ¿Cómo escribir un artículo original?

La redacción debe ser simple, clara y efectiva. En la tabla 2 se detallan las principales recomendaciones para lograr estos objetivos. El informe de los estudios observacionales debe seguir las recomendaciones STROBE resumidas en la tabla 3. Las recomendaciones para estudios aleatorizados se conocen como CONSORT<sup>5</sup> y exceden la extensión de este relato. Cabe aquí un llamado de atención sobre el denominado "salami-slicing", definido como la estrategia de dividir los datos que hacen al cuerpo de evidencia de una investigación en varias publicaciones. Esto permite aumentarlas e incluir más autores. Si

bien no es una duplicación, tienen una consecuencia negativa: la publicación redundante tiende a hacer sobrestimar el efecto de la intervención.

### ¿Cuáles son los requisitos para ser autor?

La noción de autoría está vinculada a la contribución intelectual e implica un proceso científico emocionante y gratificante. De acuerdo con el International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE),<sup>3</sup> conocido también como grupo Vancouver, los autores deben: 1) contribuir sustancialmente a la concepción y diseño, adquisición de datos o análisis e interpretación de los datos; 2) redactar el artículo o su revisión crítica y 3) aprobar la versión final del artículo. De acuerdo con esta definición, la exclusiva provisión de pacientes no justifica la autoría. Si bien estas definiciones son claras, la inclusión inapropiada de autores es muy frecuente.<sup>6</sup>

### ¿Cuáles son los tipos de autoría inapropiada?

La autoría "honoraria" se refiere a los casos de inclusión de un colega de mayor rango que no efectúa una contribución relevante. Muchos autores jóvenes y subordinados se sienten obligados o presionados para añadir autores en sus trabajos. Se estima que la prevalencia de la autoría "honoraria" en las principales revistas médicas es del 25% en los trabajos originales, del 15% en las revisiones y del 11% en las editoriales.<sup>7</sup> La autoría "de regalo" se presenta cuando el nombre de un colega de similar rango se añade como un gesto de amistad o para recibir una retribución similar. La autoría por invitación se da cuando el nombre de una persona, por lo general un científico influyente con numerosas publicaciones, se añade a la lista de autores con la especulación de aumentar las posibilidades de publicación. Un tipo de autoría peligrosa es la "fantasma".<sup>8</sup> Se da cuando la industria contrata a un escritor (que no figura como autor) para desarrollar el artículo y atribuye la autoría a expertos invitados con la intención de añadir relevancia científica. Otra forma de autoría fantasma es la que se produce por la contribución de los revisores particularmente cuando sugieren grandes cambios.

**Tabla 2.** Recomendaciones para una redacción exitosa

- |  |
|--|
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Solo discutir una idea por oración</li> <li>2. Usar párrafos para un mismo grupo de ideas</li> <li>3. Eliminar palabras superfluas y evitar el uso de sinónimos para referirse a aspectos relevantes</li> <li>4. Evitar oraciones redundantes</li> <li>5. Elegir la palabra y oración más clara y corta posible</li> <li>6. Usar voz activa</li> <li>7. Usar gramática similar en todas las oraciones</li> <li>8. Evitar repeticiones de los resultados en tablas, texto y discusión</li> <li>9. Elegir un título que sea conciso, informativo, atrapante y contenga las palabras clave</li> </ol> |
|--|

**Tabla 3.** Resumen de las recomendaciones STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational Studies*)<sup>4</sup> para el informe de estudios observacionales

Introducción	
Antecedentes/Racionalidad	
Objetivo	
Materiales y métodos	
Escenario ( <i>setting</i> ):	Diseño del estudio, el lugar de realización, período de reclutamiento, exposición, seguimiento y la recolección de datos
Participantes	Criterios de selección, fuente y métodos de selección, método de seguimiento
VARIABLES	Definición de "outcome", exposiciones, confundidores y modificadores de efecto
Sesgos	Descripción de medidas para evitarlos
Tamaño de muestra	Explicar su cálculo
Método estadístico	
Resultados	
Participantes	Cantidad para cada etapa del estudio (elegibles, incluidos, seguidos, y analizados)
Datos descriptivos	Características demográficas de los participantes, cantidad de pacientes sin datos, resumen de seguimiento
Datos de <i>outcome</i>	Informe de los eventos
Resultados principales	Estimaciones y su precisión (intervalos de confianza del 95%), "no ajustadas" y "ajustadas por confundidores"
Discusión	
Resultados principales	Resultados relacionados con el objetivo
Limitaciones	Discusión de limitaciones debidas a imprecisión y potenciales sesgos, (considerando la magnitud y dirección del efecto)
Interpretación	Interpretación de los resultados considerando objetivos, limitaciones, multiplicidad de análisis, resultados de estudios similares
Generalización	Discusión de la validez externa de los hallazgos

### ¿Cómo puede evitarse la autoría inapropiada?

Muchas revistas exigen el detalle de la contribución de cada autor. Sin embargo, esto no es considerado en el cálculo de los diversos indicadores de citación. Si bien la inclusión de múltiples autores puede estar justificada por el hecho de que las actuales investigaciones requieren la participación de diferentes disciplinas, instituciones e incluso países, el hecho de que el número de autores no influya en el impacto personal promueve lo que ha sido definido como "poliautoritis".<sup>9</sup> Frente a esta situación hay 2 posibilidades de ajuste: una cualitativa y otra cuantitativa. En relación con la primera, las Universidades extranjeras suelen considerar, para la promoción de sus investigadores y profesores, la evaluación de la calidad del artículo científico en particular y el lugar ocupado entre los autores, priorizando el primero y el último lugar (en ocasiones también el segundo y el tercero, que suelen ser los incluidos en las referencias). La forma de ajuste cuantitativa tiene varias alternativas propuestas. La más reciente ha sido publicada en el *Journal of Medical Ethics* por J. Kovacs<sup>10</sup> e implica que los autores asignen un valor numérico a su grado de contribución expresado en

fracciones decimales, la suma de las cuales no debe ser mayor que 1,0. De esta forma, se podría crear un índice específico para cada colaborador para cada cita métrica. Un ejemplo sería el siguiente: autor 1A (0,4), B (0,3), C (0,2), D (0,1). Las cifras anteriores indican la contribución en porcentaje de cada autor al artículo, donde la suma es 1 (100%). Este sistema quitaría incentivo a la inclusión de autores honorarios cambiando la estrategia actual de "ganar-ganar" (incluir a un autor para luego ser incluido en retribución). Por otra parte, es necesario destacar que es evidente que los problemas de autoría traspasan las políticas de las revistas individuales y debería involucrar a los jefes y líderes de grupos. Mientras que en el exterior, algunas instituciones médicas tienen normas claramente especificadas para abordar este tema, en nuestro país no se han desarrollado.

### ¿Cómo debe definirse el orden de los autores?

A pesar de la relevancia asignada al orden de los autores no existen criterios internacionalmente implementados. Por esta razón es altamente recomendable aclarar y acordar los objetivos principales que se deben seguir para la autoría antes de comenzar

el trabajo. Recientemente se ha publicado una interesante propuesta puntuada, basada en la actividad de cada autor (Tabla 4).<sup>11</sup> En general, el primer autor es el que tuvo la idea original o el que más trabajo realizó. El último autor suele ser el autor "senior" que contribuye intelectualmente guiando el estudio y es por lo general el que asume la plena responsabilidad de la integridad y exactitud de los datos, la contribución de los autores y las comunicaciones con editores y colegas. En ocasiones, las publicaciones aclaran que las contribuciones del primero y segundo autor han sido iguales. A diferencia de las comunicaciones en la Academia Argentina de Cirugía, en el Congreso Argentino de Cirugía, a semejanza de los Congresos extranjeros, el primer autor es generalmente el médico en formación que tuvo a cargo la mayor parte de la escritura.

### ¿Cómo funciona el proceso editorial?

Conocer los aspectos generales que los editores y revisores consideran no solo es importante para aquellos que tienen que realizar esta función sino para los autores que desean lograr su aprobación. Inicialmente, el comité editorial determina si el tema, el alcance del manuscrito y su contribución a la literatura son adecuados para esa revista (este proceso

**Tabla 4.** Puntuación para determinar orden de autoría de acuerdo con la participación en el desarrollo del artículo

Tipo de participación	Puntos
Creación de la idea y desarrollo de hipótesis	6
Estructura de métodos	6
Conducción y coordinación del estudio	5
Escritura del manuscrito	5
Coordinación del grupo de investigación	4
Revisión de literatura	4
Sugerencias importantes incorporadas al estudio	4
Resolución de problemas importantes	4
Creación o desarrollo de equipos	3
Recolección de datos	3
Análisis estadístico	3
Orientación en la escritura del manuscrito	3
Preparación para un evento científico	3
Presentación para un evento científico	2
Director del lugar del estudio	2
Provisión de pacientes o material	2
Provisión de recurso económico	2
Sugerencias menores incorporadas al estudio	1
Retribución económica	-5

suele tardar menos de un mes). Los editores buscan manuscritos que representen avances, que hayan sido preparados con cuidado, claros y fáciles de leer, que posean una fuerte argumentación y sigan las normas éticas. Si se cumplen estos criterios, el editor selecciona dos o más revisores, considerando la sugerencia de los autores. El revisor recibe la solicitud junto al resumen del trabajo y tiene por lo general un período de dos semanas para aceptar o excusarse. De aceptar, se le da el acceso al texto completo y se le brinda un "link" con los artículos relacionados con el tema. La tarea del revisor se basa en tres aspectos clave: la originalidad, la estructura del artículo (Tabla 5) y los aspectos éticos (el revisor también tiene la responsabilidad de informar sospechas de publicación duplicada, fraude, u otros aspectos éticos). Los revisores tienen de 2 a 6 semanas para realizar su evaluación y enviar comentarios confidenciales al editor, comentarios al autor, en ocasiones una categorización puntuada de diferentes aspectos (claridad, relevancia, etc.) y, sobre todo, su recomendación. En los comentarios a los autores, muchos revisores comienzan con un breve resumen del artículo que incluye su impresión sobre la importancia del artículo para la comunidad científica así como las fortalezas y debilidades generales. Este resumen proporciona a los editores y autores una prueba de que el revisor ha entendido el contenido del manuscrito. El comentario confidencial al editor es, en general, breve y destaca los puntos fuertes y débiles del estudio con recomendaciones para las acciones que se deben tomar. El tercer punto clave es determinar su recomendación: las revistas suelen proporcionar una de las siguientes calificaciones: aceptación, revisión menor, mayor revisión, o rechazo (hay un promedio de 2 revisiones antes de la aceptación).<sup>2</sup> Solo luego de completar su informe, el revisor tiene acceso al resto de las revisiones y a la decisión del editor que valora todas ellas. Los autores reciben esta información y, de no ser rechazado el manuscrito, se les da un plazo para efectuar los cambios solicitados.

### ¿Cuál es la función de la revisión por pares (peer review)?

La revisión por pares es un componente esencial del proceso científico y médico-editorial. Su objetivo es proporcionar una evaluación crítica, imparcial e independiente de los manuscritos presentados. Los revisores tienen dos funciones clave: en primer lugar, ayudar a los editores a juzgar si un manuscrito presentado es adecuado para su publicación, proporcionando su opinión de expertos. La segunda es proporcionar una retroalimentación constructiva a los autores acerca de cómo mejorar el texto para que pueda ser aceptable para su publicación. Sin duda, las sugerencias de los revisores suelen mejorar sustancialmente la calidad del manuscrito, especial-

Tabla 5. Lista de verificación para la revisión de un manuscrito

<p><b>Título*:</b> ¿Describe claramente el manuscrito?</p> <p><b>Resumen</b> ¿Se puede entender sin leer el manuscrito?</p> <p><b>Introducción**</b> ¿ Proporciona una justificación para llevar a cabo el estudio? ¿ La justificación está basada en una revisión exhaustiva de la literatura médica anterior? ¿La pregunta es original? ¿El propósito del estudio está definido con claridad?</p> <p><b>Metodología</b> ¿Los métodos utilizados son válidos y fiables? Diseño prospectivo/retrospectivo Tamaño muestral Criterios de inclusión Análisis estadístico</p> <p><b>Resultados</b> ¿Están claramente descriptos y en una secuencia lógica? ¿Las figuras y tablas muestran adecuadamente los resultados importantes? ¿Las figuras y tablas se explican por sí mismas? ¿No hay repeticiones de datos en figuras/tablas/texto? ¿Los resultados son razonables y esperados?</p> <p><b>Discusión</b> ¿La pregunta de investigación fue contestada? ¿Están las conclusiones sustentadas en los resultados del estudio? Si hay resultados inesperados, ¿los autores los explican de manera adecuada? ¿Los resultados mayores son comparados con los estudios previos? ¿Los autores señalan limitaciones del estudio? ¿Se señalan las implicancias clínicas del nuevo estudio?</p> <p><b>Referencias</b> ¿Hay referencias no plenamente representadas en el artículo? ¿Hay referencias importantes que no se mencionan? ¿La lista de referencias sigue el formato de la revista? <b>¿Es el manuscrito conciso y fácil de entender ?</b></p>
---

\* La importancia del título como predictor para la aceptación fue recientemente evaluada en el Peer Review Congress. Las tasas de rechazo de los manuscritos con títulos clasificados como "malos", "adecuados" y "buenos" fueron de 88%, 73% y 61%, respectivamente (P = 0,002 ).

\*\* En la introducción se debe definir la naturaleza del problema y el estado actual de los conocimientos y las lagunas en la literatura. El más importante es que la hipótesis o el propósito del estudio deben estar establecidos y la relevancia de la pregunta de investigación debe ser clara, concisa y completa.

mente en la discusión de las limitaciones del estudio, generalizaciones, el uso de intervalos de confianza y las conclusiones.

Si bien la revisión por pares es el mejor método para determinar si un artículo debe ser publicado, este es un proceso propenso a errores y sesgos. G. Emerson y cols.<sup>12</sup> realizaron un estudio dando dos versiones de un estudio ficticio a 200 evaluadores para dos revistas de ortopedia. Los dos manuscritos eran idénticos, excepto que la conclusión fue positiva en uno y negativa en el otro. Casi todos los encuestados (98%) recomendaron la publicación del estudio positivo. Notablemente, solo el 71% recomendó el estudio con resultado negativo aunque tenía el mismo valor científico. Además, los revisores encontraron más errores en las presentaciones del estudio negativo. Adicionalmente, los revisores pueden estar sesgados por la institución de la cual proviene el estudio, por los autores o por el propio interés sobre el tema.<sup>13</sup>

Cabe destacar que, aunque la actividad de los revisores es demandante y compleja (el tiempo estimado para la revisión de un manuscrito puede variar

desde 45 minutos hasta ocho horas, con una media de 2,7), no suele tener una compensación económica ni tampoco existen programas de educación formales (si bien las revistas proporcionan guías al momento de efectuar la tarea). Esta probablemente sea la razón por la cual la búsqueda de colaboradores es cada vez más difícil y existen problemas con la puntualidad y la calidad de los comentarios. La motivación del revisor puede originarse en la posibilidad de tener acceso temprano a la nueva información, o bien porque considera esa actividad como una oportunidad para mejorar sus habilidades de evaluación. Recientemente, algunas revistas como *Diseases of the Colon & Rectum* han comenzado a ofrecer la posibilidad de que el revisor reciba créditos para el Programa de Educación Continuada (*Continuing Medical Education, CME*) solicitando que su revisión sea calificada por el editor en jefe de la revista y llenando una encuesta sobre su experiencia durante el proceso de revisión.

En relación con los aspectos éticos concernientes a los revisores, dado que el manuscrito evaluado es propiedad intelectual de los autores, los revisores

deben mantener la confidencialidad. No es apropiado compartirlo ni discutirlo en detalle con otros colegas antes de ser aprobado por el editor. Los revisores no deben citar o referirse al texto antes de su publicación, ni deben utilizar la información para avanzar en su propio trabajo, especialmente cuando el manuscrito se relaciona con su investigación.

#### ¿Por qué se rechaza un manuscrito? (y cómo evitarlo)

Es excepcional que un manuscrito sea aceptado en forma directa. El promedio de revisiones antes de la publicación es de 2 y el período entre el envío inicial y la publicación suele ser de entre 3 y 6 meses.<sup>14</sup> Cuando el artículo se rechaza de plano, la decisión es prácticamente definitiva y no tiene sentido ninguna argumentación. Por el contrario, cuando se solicita una revisión (especialmente si es una "revisión menor"), la respuesta de los autores es determinante para la decisión final de los revisores.<sup>14</sup> Además de la carta al Editor en Jefe se debe enviar una carta con las respuestas punto por punto y aclarando cómo fue modificado el texto. Los aspectos solicitados pueden incluir aclaraciones o cambios. Cuando el cambio incluye una modificación metodológica o estadística mayor, puede implicar un cambio sustancial en el estudio. En este caso, si bien aceptar las sugerencias aumenta la probabilidad de aceptación, también es válido defender lo realizado con argumentaciones sólidas. En última instancia, puede intervenir el Editor en Jefe para tomar posición. En la tabla 6 se detallan las diez razones más frecuentes por las que un manuscrito puede ser rechazado. Si bien los aspectos relacionados con la gramática, ortografía, estilo de bibliografía, etc. podrían considerarse de importancia relativa, cuando están correctamente desarrollados dan la pauta del grado de esfuerzo dedicado al texto y de la experiencia de los autores.

#### ¿Cuál es la función de los editores?

Además de la evaluación inicial del manuscrito, la elección de los revisores y la eventual intervención cuando hay opiniones contradictorias entre los revisores, hay otros 3 aspectos en los que los editores participan activamente: la resolución de disputas éticas, la reconsideración de artículos ya publicados y el desarrollo de políticas de investigación.

**Disputas éticas:** el editor puede intervenir cuando hay conflictos de autoría o mala conducta tal como plagio, duplicación y fabricación de datos. En el último Peer Review Congress se destacó la abundancia de resultados que son demasiado buenos para ser verdaderos y se sugirió que el registro de estudios aleatorizados se extienda a los de tipo observacional. También se llamó la atención sobre los autores que son sospechosamente productivos: utilizando un programa informático para analizar las tendencias en la autoría en MEDLINE entre 2008 y 2012, se encontró que el número de publicaciones por año por autor llega a ser de 43, lo que implica 1 artículo cada 10 días de trabajo en un año. Esto llevó a un llamado de atención a las Instituciones para que no solo intervengan frente a una baja producción sino también en casos de una producción excesiva que ponga en duda los resultados. Para este escenario tan complejo se requiere que los editores estén específicamente capacitados. En una encuesta realizada en los Estados Unidos, si bien el 86% de los editores en jefe se autoconsideró fiable en sus conocimientos sobre la ética de publicación, una gran proporción no respondió correctamente cuando se les presentó un caso práctico: el 18% sabía cómo manejar correctamente el plagio, 30% cómo responder cuestiones de autoría y solo el 15% fue capaz de dar una solución apropiada a los conflictos de interés.<sup>15</sup> A fin de facilitar esta tarea, en Europa se han creado varios comités independientes para manejar la deshonestidad científica, como por

**Tabla 6.** Las diez razones de rechazo de un manuscrito y sus posibles sus soluciones

1. No es del interés de la revista	Es muy importante revisar la revista específica para la que está escribiendo y adaptar el documento para ajustarlo
2. Técnicamente inadecuado	Seguir las guías para el autor
3. Lenguaje inadecuado	Utilizar servicios profesionales de traducción médica
4. Estudio muy "local" o pequeño	Orientar a una revista nacional
5. Contiene muchas ideas	Enfocar la pregunta de investigación
6. No añade nuevo conocimiento	Justificar el trabajo en la introducción
7. Metodología o estadística inadecuada	Asesorarse con metodólogos
8. Conclusión ilógica o no justificada	Ajustar las conclusiones a los hallazgos del estudio sin ignorar evidencia fuerte de la literatura.
9. El documento no está bien estructurado	Seguir la estructura exigida por la editorial. Lograr que el argumento "fluya"
10. Discusión inadecuada o insuficiente	Estructurarla de acuerdo con exigencias de la editorial. Contrastar resultados con publicaciones previas evitando la repetición de datos

ejemplo el Committee on Publication Ethics (COPE), la World Association of Medical Editors (WAME) y la Office of Research Integrity (ORI). Estas organizaciones brindan guías y recomendaciones, reciben casos de instituciones, revistas y científicos individuales y pueden investigar casos por su propia iniciativa. El COPE (<http://publicationethics.org/>) publica recomendaciones y ejemplos reales de disputas éticas, tal como el caso de un científico que recomendó revisores falsos para actuar como su propio revisor. Como parte de la estrategia preventiva, en Dinamarca se dictan cursos sobre buena práctica científica y deshonestidad, obligatorios para los investigadores jóvenes.

**Reconsideración de artículos ya publicados:** cuando existe disputa o mala conducta, el editor puede decidir la “retracción” de un artículo, expresar su preocupación o emitir una corrección. La “retracción” se debe realizar si hay una clara evidencia de que los resultados no son fiables, si los resultados han sido publicados previamente (“publicación redundante”) o son plagiados. Consiste en la publicación de una nota del editor donde se especifican todos los datos del artículo en cuestión y a su vez en la versión digital del artículo aparece una clara leyenda. Desde 1980 hasta la fecha se han registrado 6119 retracciones, lo que representa el 0,03% de las 17.800.000 publicaciones. Si bien este porcentaje es bajo, existen aspectos preocupantes: se estima que desde 1975 aumentó 10 veces y que el 67,4% de las retracciones fueron atribuibles a fraude o sospecha de fraude (43,4%), publicación duplicada (14,2%) y plagio (9,8%).<sup>16</sup> En una evaluación de 788 artículos de investigación en idioma inglés de PubMed entre los años 2000 y 2010 se demostró que los autores fraudulentos se centran más en las revistas de alto impacto, que el 53% de los documentos fraudulentos fue escrito por un primer autor que había escrito otras publicaciones retraídas y que los artículos de Estados Unidos tuvieron una índice mayor de retracciones que el resto del mundo.<sup>17</sup> Un caso paradigmático es el de Joachim Boldt (anestesiólogo alemán considerado como uno de los principales investigadores de coloides) que se encuentra bajo investigación penal por posible falsificación de hasta 90 estudios de investigación. Otra de las estimaciones alarmantes es la derivada de los estudios realizados que demuestran que hasta el 60-70% de los trabajos de investigación biomédica puede contener resultados irreproducibles.<sup>18</sup>

Cuando se reciben pruebas no concluyentes sobre mala conducta o si hay sospecha (pero no confirmación) de resultados no fiables, el editor debe emitir una expresión de preocupación (*expression of concern*). Por último, ante la detección de un error menor honesto, el editor puede emitir una corrección.

**Desarrollo de políticas editoriales:** los editores también participan en el desarrollo de recomendaciones sobre la política de manejo de la información. Un ejemplo son los “Requisitos de uniformidad para

manuscritos enviados a revistas biomédicas: Escritura y Edición de publicaciones biomédicas”, un documento elaborado por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE)<sup>3</sup> y ampliamente utilizado por las revistas como base de la política editorial. Entre otras consideraciones, estos requisitos expresan la oposición a los acuerdos contractuales que nieguen a los investigadores la posibilidad de examinar los datos de manera independiente. Si bien, para permitir la presentación de la protección de patentes, admite el derecho de los patrocinadores a revisar un manuscrito por un período determinado (30 a 60 días) antes de su publicación, exige a los autores de tener el consentimiento del patrocinador. Esto se fundamenta en los costos crecientes que han llevado a potenciar a las CRO (*contract research organization*) y a los patrocinadores corporativos llevando a que los investigadores puedan tener poca o ninguna participación en el diseño del ensayo, ningún acceso a los datos brutos y participación limitada en la interpretación de los datos.

### ¿Cómo se jerarquizan las revistas científicas?

La evaluación de la calidad de las publicaciones científicas es un problema no resuelto. Los métodos más utilizados son los “índices bibliométricos” y se basan en la estadística de las citas. Si bien son objetivos y ofrecen un método estándar para el análisis de la producción científica, fueron diseñados para evaluar el impacto de las revistas científicas y no la calidad de los procesos científicos. Pese a que han adquirido cada vez más aceptación, han demostrado debilidades y limitaciones. A continuación se describen los índices más utilizados.

### ¿Qué es el “factor de impacto”?

El factor de impacto (FI) fue desarrollado en 1960 para medir la importancia de una revista a fin de que los bibliotecarios pudieran decidir qué publicaciones debían adquirir. Es un indicador que se calcula dividiendo el número de citaciones de los documentos publicados en los dos últimos años por el número de documentos “citables” publicados por la revista en el mismo período de tiempo (Tabla 7).<sup>19</sup> Es de destacar que solo se incluyen como documentos “citables” (denominador), los artículos originales pero no los artículos de revisión, editoriales o cartas al editor. Esto permite la posibilidad de cierta manipulación editorial para aumentarlo (véase más adelante). Actualmente, el cálculo lo efectúa Thomson-Reuters y los valores tienen un amplísimo rango que va de 0 a más de 100 (<http://impactfactor.weebly.com>). La mayoría de las revistas con orientación quirúrgica tienen entre 2 y 6 (Tabla 8). Si bien la primera idea que surge es que el factor de impacto representa la importancia y calidad de una revista, el número de las citas no mide realmente la calidad de la publicación y además el período

**Tabla 7.** Cálculo del factor de impacto para una revista (ejemplo año 2014)

A: Citas en 2014 de artículos publicados durante los 2 años previos (2013: 100, 2012: 200, total: 300)  
 B: Número de artículos publicados durante los 2 años previos (2013: 70, 2012: 80, total: 150)  
 Factor de impacto: A/B (300/150) = 2

**Tabla 8.** Factor de impacto de las revistas quirúrgicas más consultada en nuestro medio

Revista	Factor de impacto 2013	Ubicación en relación con todas las revistas de cirugía	Ranking por cuartiles
<i>Ann Surg</i>	6,3	1	A
<i>Am J Transplant</i>	6,2	2	A
<i>Brit J Surg</i>	4,8	6	A
<i>J Am Coll Surgeons</i>	4,5	7	A
<i>Ann Surg Oncol</i>	4,1	9	B
<i>Liver Transplant</i>	3,9	11	B
<i>Transplantation</i>	3,7	12	B
<i>J Thorac Surg</i>	3,4	14	B
<i>Ann Thorac Surg</i>	3,4	15	B
<i>Surg Endosc</i>	3,4	16	B
<i>Surgery</i>	3,3	17	B
<i>Dis Colon Rectum</i>	3,3	18	B
<i>Am J Surg</i>	2,5	39	C
<i>Int J Colorectal Dis</i>	2,4	42	C
<i>World Journal Surgery</i>	2,3	45	C

**Tabla 9.** Características no relacionadas con la calidad científica que afectan el factor de impacto (FI)

- El FI suele ser mayor en las revistas de ciencias básicas que en las revistas clínicas
- Las revistas en idioma inglés tienen mayor FI que las revistas en otros idiomas
- Las revistas de Estados Unidos tienen mayor FI que las revistas europeas
- Las revistas de revisión tienen mayor FI que las revistas que publican artículos originales
- Los artículos de revisión tienen mayor FI que los artículos que ellos citan
- Las más prestigiosas revistas en diferentes especialidades tienen FI muy variables
- Los artículos metodológicos tienen mayor FI que los que proveen nuevos datos
- Las revistas con acceso electrónico tienden a elevar su FI

de cálculo base para citas es muy corto, considerando que los artículos clásicos son citados frecuentemente aun después de décadas. Asimismo, existen numerosos factores (detallados en la Tabla 9) no relacionados con la excelencia científica que afectan su cálculo.<sup>20</sup>

#### ¿Cuáles son la real importancia y las limitaciones del factor de impacto?

El factor de impacto es importante para los editores a fin de establecer estrategias para darle mayor visibilidad y accesibilidad a la revista; para los autores, a fin de decidir entre dos o más revistas de especialidades similares y lograr una mayor difusión

de su trabajo, y para las bibliotecas, a fin de adquirir los recursos más requeridos. Por otra parte, el factor de impacto tiene numerosas limitaciones.<sup>21</sup> En primer lugar, refleja más la revista que los artículos publicados en ella. Si bien puede interpretarse que un factor de impacto de 5 significa que un artículo publicado en esa revista fue citado en promedio 5 veces cada año, este promedio no refleja la realidad de cada artículo. Aunque los artículos más citados son una pequeña proporción de los que se publican en una revista, contribuyen mayoritariamente al factor de impacto de esta (se estima que el 90% de este indicador está dado por el 50% de los artículos más citados, y que el 10 al 50% de los artículos no

son citados nunca). Es por esto que asumir que todos los artículos de una revista son de similar calidad es erróneo. En segundo lugar, puede ser manipulado tanto por los autores como por los editores, ya que para el cálculo del factor de impacto en el numerador se incluyen todas las citas y para el cálculo del denominador solo se incluyen los artículos originales, notas y revisiones. Publicar cartas al editor o editoriales que consiguen aumentar el número de citas, sin modificar el denominador aumenta el indicador. La publicación de artículos de revisión o informes técnicos que tienen mayor probabilidad de ser citados también incide. Otra forma reconocida de aumentar el factor de impacto es incrementar la tasa de autocitaciones, referenciando artículos publicados en la misma revista o artículos publicados por el mismo autor (se considera que, para ser aceptable el porcentaje de autocitas, este no debe superar el 20%).<sup>22</sup> Esto puede ser consecuencia de la citación coercitiva por parte de los editores que exigen la inclusión de determinadas referencias antes de la aceptación del artículo.<sup>23</sup>

#### ¿Cuáles son los usos incorrectos del factor de impacto?

Por lo mencionado, no siempre comparar las revistas basándose en el FI puede ser correcto. Cuando el tipo de artículo no es similar, la comparación no es válida (p. ej., *The New England Journal of Medicine* [FI: 51,6] frente a *Nature* [FI: 38,6]). Asimismo, dado que el FI puede verse como un promedio de todas los artículos de la revista, no permite evaluar la calidad de un artículo en particular (p. ej., un informe de caso en *Gastroenterology* [FI:12,8] versus un estudio aleatorizado publicado en el *Journal of Hepatology* con un FI de 9,8). El Google Académico (<http://scholar.google.es>) es una alternativa para la valoración de un artículo en particular, ya que valora el recuento de citas de cada artículo. El FI no es buen indicador para jerarquizar a un autor en particular, ya que en general el aporte individual es muy variable en cada artículo y asimismo existe la autoría de cortesía (véase el apartado correspondiente).

#### ¿Cuáles son las alternativas al factor de impacto?

El índice de inmediatez indica el número de veces que, en promedio, son citados los documentos de una revista el mismo año en que se publican. Se calcula dividiendo las citas hechas de artículos publicados en esa revista el mismo año que se publican, sobre el número total de artículos publicados ese año en esa revista. El *SC Imago Journal Rank* (indicador SJR) evalúa tanto el número de citas que recibe una revista como la importancia y el prestigio de las revistas de donde las citas provienen. Por su parte, el Eigenfactor es un índice de la importancia total

de una revista que las clasifica según el número de citas recibidas, pero que también pondera las citas de acuerdo con el nivel de las revistas que realizan la cita.

#### ¿Cómo realizar una lectura crítica?

La lectura crítica de un artículo requiere conocimientos de bioestadística y epidemiología clínica. Si bien esos temas sobrepasan el alcance de este relato, en esta sección y en la próxima se brindan elementos que permiten mejorar la interpretación de la evidencia publicada. Para profundizar las habilidades se sugiere leer el libro de Greenhalgh.<sup>24</sup> Otra forma de adquirir habilidades críticas es a través del programa *Evidence-Based Reviews in Surgery* desarrollado por el American College of Surgeons y la Canadian Association of General Surgeons. Este ofrece revisiones de artículos accesibles a través de las web de diferentes asociaciones dando oportunidad de acceder a las críticas de expertos de determinados artículos y participar por medio de una lista de discusión. Una versión resumida de este material se publica en la revista *Diseases of the Colon & Rectum*.<sup>25</sup>

#### Conceptos destacados:

- Las guías Vancouver exigen que para ser autor se debe: 1) contribuir sustancialmente a la concepción y diseño, adquisición de datos o análisis e interpretación de los datos; 2) redactar el artículo o efectuar su revisión crítica y 3) aprobar la versión final del artículo. La autoría inapropiada incluye la honoraria, de regalo y fantasma.
- A pesar de la relevancia asignada al orden de los autores no existen criterios internacionalmente aceptados. Es altamente recomendable aclarar los criterios para la autoría antes de comenzar el trabajo.
- El último autor suele ser el autor *senior*, quien contribuye intelectualmente guiando el estudio y es el que toma la plena responsabilidad de la publicación.
- La revisión por pares es el mejor método para determinar si un artículo debe ser publicado, pero está propenso a errores y sesgos.
- El factor de impacto se basa en el número de citaciones de los artículos publicados en la revista en los dos últimos años, dividido por el número de documentos (citables) publicados por la revista en el mismo período de tiempo. Se estima que el 90% de este en una revista está constituido por el 50% de los artículos más citados. Asumir que todos los artículos de una revista son de similar calidad es erróneo. Comparar las revistas basándose en ese parámetro no siempre es correcto.

## REFERENCIAS

- Mariette C, Piessen G, Robb WB. Publishing in surgery: how and why? *Langenbecks Arch Surg.* 2013;398(4):587-93.
- Schein M, Farndon JR, Fingerhut A. Why should a surgeon publish? *Br J Surg.* 2000;87(1):3-5.
- Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. International Committee of Medical Journal Editors. *JAMA.* 1997;277(11):927-34.
- Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandembroucke JP. [The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies]. *Rev Esp Salud Pública.* 2007;82(3):251-9.
- Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. *Clin Oral Investig.* 2003;7(1):2-7.
- Gasparyan AY, Aivazyan L, Kitash GD. Authorship problems in scholarly journals: considerations for authors, peer reviewers and editors. *Rheumatol Int.* 2013;33(2):277-84.
- Baskin PK, Gross RA. Honorary and ghost authorship. *BMJ.* 2011;d6223.
- Gøtzsche PC, Hróbjartsson A, Johansen HK, Haahr MT, Altman DG, Chan A-W. Ghost authorship in industry-initiated randomised trials. *PLoS Med.* 2007;4(1):e19.
- Borrie P, Schotsmans P, Dierickx K. Author, contributor or just a signer? A quantitative analysis of authorship trends in the field of bioethics. *Bioethics.* 2006;20(4):213-20.
- Kovacs J. Response to the commentaries of Melissa S Anderson and Murray J Dyck. *J Med Ethics.* 2013;39(8):515-6.
- Petroianu A. Technique. Distribution of authorship in a scientific work. *Arq Bras Cir Dig Mar* 2012;25(1):60-64.
- Emerson GB, Warne WJ, Wolf FM, Heckman JD, Brand RA, Leopold SS. Testing for the presence of positive-outcome bias in peer review: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med.* 2010;170(21):1934-9.
- Laitman CJ, Rikkers LF. Politics in surgical publishing. *Br J Surg.* 2000;87(10):1284-6.
- Guillou PJ, Earnshaw JJ. Dealing with the rejected article. *Br J Surg.* 2000;87(12):1603-4.
- Wislar JS, Flanagan A, Fontanarosa PB, DeAngelis CD. Honorary and ghost authorship in high impact biomedical journals: a cross sectional survey. *BMJ.* 2011;343:d6128-d6128.
- Fang FC, Steen RG, Casadevall A. Misconduct accounts for the majority of retracted scientific publications. *Proc Natl Acad Sci.* 2012;109:17028-17033.
- Steen RG. Retractions in the scientific literature: do authors deliberately commit research fraud? *J Med Ethics.* 2011;37:113-117.
- Farrokhyar F, Karanicolas PJ, Thoma A, et al. Randomized controlled trials of surgical interventions. *Ann Surg.* 2010;251(3):409-416.
- Galvis OB. Factor de impacto Impact factor. *Rev Col Gastroenterol.* 2006;21 (1)(c):57-61.
- Neuberger J, Counsell C. Impact factors: uses and abuses. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2002;14(3):209-11.
- Kurmis AP. Understanding the limitations of the journal impact factor. *J Bone Joint Surg Am.* 2003;85-A(12):2449-54.
- Albert T, Wager E. How to handle authorship disputes: a guide for new researchers. The COPE Report, 2003.
- Rahbari NN, Diener MK, Fischer L, et al. A concept for trial institutions focussing on randomised controlled trials in surgery. *Trials.* 2008;9:3.
- Greenhalgh T. *How to Read a Paper: The basics of evidence-based medicine.* Malden, MA: BMJ Book/Blackwell; 2003.
- Baxter NN, Bleier JI, Champagne BJ, Moloo H. Canadian Association of General Surgeons, the American College of Surgeons, the Canadian Society of Colorectal Surgeons and the American Society of Colorectal Surgeons evidence-based reviews in surgery-colorectal surgery. *Dis Colon Rectum.* 2014;57(4):553-5.

## SECCIÓN III

### La Cirugía Basada en la Evidencia

*“El auténtico conocimiento es conocer la extensión de la propia ignorancia.”*

**Confucio**

#### **¿Qué es la Medicina Basada en la Evidencia y cuáles son sus alcances?**

La Medicina Basada en la Evidencia (MBE), término acuñado por Gordon Guyatt en 1990, introdujo un cambio en el paradigma del ejercicio de la medicina: las decisiones deben corresponderse con un uso racional, explícito, juicioso y actualizado de los mejores datos objetivos aplicados al tratamiento de cada paciente. La práctica de la MBE incluye 5 pasos críticos: definir el problema; buscar la evidencia; revisar críticamente la literatura; aplicar los resultados y finalmente auditarlos. Desde el año 2000 se utiliza una concepción más moderna que incluye “la integración de la mejor evidencia de la investigación con la experiencia clínica y los valores del paciente”.<sup>1</sup> El primer componente (la evidencia) hace referencia a la epidemiología clínica, que implica la aplicación de hallazgos poblacionales a un paciente en particular. El segundo componente (la experiencia clínica) hace referencia a la inferencia poblacional partiendo de

observado en un paciente. El tercer componente (el contexto) hace referencia a las variables (raciales, sociales, personales, etc.) que hacen de cada paciente un caso único.

#### **¿Cuál es la situación de la Cirugía Basada en la Evidencia?**

En 1996, un editorial titulado “Surgical research or comic opera: Questions, but few answers” criticó enérgicamente a la comunidad quirúrgica por la baja producción de estudios controlados aleatorizados (ECA).<sup>2</sup> Si bien desde entonces ha habido un aumento, los ECA representan solo el 3,4% de todos los artículos referidos a cirugía. De acuerdo con una revisión sistemática,<sup>3</sup> solo el 40% de los estudios quirúrgicos podrían haber sido evaluados por un ECA. Esto podría explicarse por dos razones. En primer lugar, muchas de las preguntas de investigación no se responden con este tipo de diseño (por ejemplo, para responder a: ¿la metástasis ganglionar se asocia a recidiva local?, no se puede manipular qué paciente tiene o no metástasis). Como se verá en la sección IV, es el tipo de pregunta de investigación el que define el mejor diseño del estudio. En segundo lugar, los

ECA implican una mayor complejidad de implementación (tiempo, costo, etc.). Esto limita su aplicación en todas las áreas de la medicina. En cirugía, además, existen las siguientes barreras adicionales.

**La preferencia del cirujano:** esta ha sido identificada como una de las principales barreras. Por ejemplo, en el estudio *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Cancer Cooperative Group (NSABP)*, la razón por la cual solo el 27% de los cirujanos incluyó a todos sus pacientes fue la oposición a la asignación al azar. Probablemente esto se deba más a una razón "cultural", ya que se asume que existía un desconocimiento sobre cuál es el mejor tratamiento (principio de equipoise).

**La "complejidad" de la cirugía:** a diferencia de lo que podría representar la administración de un determinado fármaco, la intervención quirúrgica consiste en una variedad de componentes que no pueden ser separados. Esto hace que en los resultados influyan en las características del cirujano (habilidad quirúrgica, toma de decisiones, preferencias y experiencia), y la de los otros miembros del equipo quirúrgico (anestesiólogos, enfermeras, instrumentadoras), así como también el manejo preoperatorio y posoperatorio. A menudo esta complejidad recibe un reconocimiento limitado en el diseño de las evaluaciones quirúrgicas.

**La curva de aprendizaje:** es otro aspecto, y específico, de la investigación quirúrgica. Existen dos opciones para aminorar su impacto: limitar el procedimiento a cirujanos con experiencia (evaluado por ejemplo por la cantidad de casos realizados y videos no editados como fue el caso del estudio CLASSIC) o la adopción de un diseño basado en la preferencia/experiencia del cirujano.

**El cegamiento:** es un recurso metodológico clave para disminuir los sesgos de información (véase más adelante). Una revisión sistemática de 250 ECA halló una diferencia significativa (17%) en la magnitud del efecto estimado del tratamiento entre los ensayos realizados con "doble ciego", en comparación con aquellos que no lo hicieron.<sup>4</sup> Idealmente deberían cegarse todos los involucrados en el estudio (investigadores, evaluadores, pacientes, estadígrafos) y detallarse cómo y quién fue cegado en lugar de emplear los términos "simple", "doble" o "triple" ciego. Entre los factores limitantes para efectuar un cegamiento en cirugía se encuentra la característica cicatriz. Esto ha sido "cegado" cubriendo las incisiones con iguales medidas de apósitos. Un ejemplo es el estudio donde se comparó la sigmoidectomía por diverticulitis por vía laparoscópica y abierta, en el cual el tiempo de internación fue similar y la diferencia en el dolor posoperatorio fue mínima.<sup>5</sup>

**La falta de clara definición de los eventos:** este aspecto dificulta la reproducibilidad y la comparación de los resultados. Una revisión sistemática encontró 56 definiciones distintas de "dehiscencia anastomótica." Existen diversas propuestas para estandarizar

definiciones, como por ejemplo la del International Study Group of Rectal Cancer,<sup>7</sup> consenso sobre definición y severidad de dehiscencia anastomótica.

**La implementación del placebo:** en cirugía, el placebo representa una "cirugía falsa" (*shamsurgery*), cuya implementación incluye una anestesia y la realización de algún tipo de intervención o herida. Si bien existen muchos reparos éticos, esta práctica aún se halla vigente. En diciembre de 2013 se publicó un trabajo en el *NEJM* sobre 146 de pacientes en los que se comparó la menisectomía artroscópica con cirugía falsa sin evidenciar diferencias. Hasta la fecha se conocen cerca de 16 estudios controlados con cirugías falsas y en ninguno la cirugía real fue superior a la falsa. Un ejemplo es el estudio SHAPE,<sup>8</sup> en el que 190 pacientes fueron sometidos a la colocación laparoscópica de un dispositivo diseñado para alterar la función gástrica normal, y en cual el estimulador solo se activó en un solo grupo. A los 12 meses, la pérdida de peso fue prácticamente la misma en ambos grupos (control: 11,7%, tratamiento: 11,8%). Del mismo modo, un estudio controlado por simulación de la lisis de las adherencias laparoscópicas en el tratamiento del dolor pélvico tampoco mostró diferencias.<sup>9</sup>

### ¿Cómo han evolucionado los estudios aleatorizados en cirugía?

Un estudio publicado en 2013<sup>10</sup> concluyó que: 1) entre 1999 y 2009 se produjo un incremento absoluto del 50%; 2) la calidad mejoró con un aumento significativo de los ECA con bajos sesgos; 3) que existe una marcada diferencia en la calidad y cantidad de ECA entre las regiones. Si bien hubo un aumento en América del Sur, esta región es la de menor contribución a nivel global. Estados Unidos se mantiene al tope de los países (delante de China (9%), el Reino Unido (9%) Italia (8%), Alemania (8%) y Japón (6%), pero ha experimentado disminución relativa (de 22% al 12%). Esto se ha atribuido a la alta carga regulatoria y los altos costos de seguros de litigio y la escasez de estudios colaborativos.<sup>11</sup> En Europa se han implementado estrategias para mejorar la situación. En el Reino Unido, por ejemplo, existen muchos centros dedicados al desarrollo de ECA como el Balliol Collaboration.<sup>12</sup> En Alemania, a fin de optimizar la colaboración y la financiación, se ha adoptado un abordaje centralizado para los ensayos quirúrgicos a través de un centro nacional único.

### Revisión sistemática y metanálisis: ¿cuáles son sus ventajas y limitaciones?

La posibilidad de los cirujanos de informarse adecuadamente está limitada no solo por la creciente cantidad de información publicada sino también, en algunos casos, por los resultados discordantes de los estudios. En este escenario, una fuente de evidencia

importante son las "revisiones" que sintetizan y actualizan la información científica. No obstante, como cualquier publicación científica, estas deben ser evaluadas críticamente para determinar su validez.

Existen dos tipos de revisiones: las narrativas y las sistemáticas.

**Revisiones narrativas:** son aquellas que revisan un tema de forma exhaustiva, generalmente por un experto en él, **sin una metodología específica**. Típicamente, se abordan muchos aspectos: epidemiológicos, etiológicos, fisiopatológicos, diagnósticos, pronósticos y terapéuticos.<sup>13</sup>

**Revisiones sistemáticas:** son aquellas que resumen y analizan la evidencia respecto de una pregunta específica en forma estructurada, explícita y sistemática. Típicamente, se explicita el método utilizado para encontrar, seleccionar, analizar y sintetizar la evidencia presentada. Existen 2 tipos de revisiones sistemáticas: las cualitativas (cuando se presenta la evidencia en forma descriptiva, sin análisis estadístico) y las cuantitativas o metanálisis (cuando, mediante el uso de técnicas estadísticas, se combinan cuantitativamente los resultados en un solo estimador puntual). El metanálisis es un proceso cuantitativo utilizado para integrar y resumir los resultados de los múltiples estudios, con el propósito de obtener una estadística de resumen que represente el efecto de la intervención. Esto es particularmente útil cuando se intenta reconciliar evidencias contradictorias.

Si bien las revisiones sistemáticas son consideradas el nivel más alto en la pirámide de evidencia (Fig. 1), por ser estudios secundarios dependen de la calidad de los estudios primarios y de los potenciales sesgos introducidos durante la búsqueda, selección, análisis y síntesis de la información. Otro aspecto importante es la heterogeneidad de los estudios analizados. Los resultados de los estudios primarios pueden variar por el azar o por la forma en la cual se llevó a cabo el estudio. Existen pruebas estadísticas para determinar la heterogeneidad: a mayor heterogeneidad, mayor probabilidad de que los resultados se deban a poblaciones, intervenciones o mediciones distintas. Al integrar estos resultados en un metanálisis se pierde validez.<sup>13</sup>

### ¿Qué es la Colaboración Cochrane?

Es una organización sin ánimo de lucro que reúne a un grupo de investigadores en más de 90 países que aplican un riguroso y sistemático proceso de revisión de las intervenciones. Recientemente también se han estudiado los resultados de estudios observacionales como las pruebas diagnósticas y cohortes. Los resultados de estas revisiones sistemáticas se publican en la Cochrane Library. Su nombre proviene de Archie Cochrane (1909-1988), un epidemiólogo británico que apoyó la creación y la organización

del Servicio de Salud británico. La Colaboración Cochrane se estructura en varias entidades, cada una de las cuales tiene responsabilidades y funciones específicas. Entre otras están el Collaborative Review Group (grupo de investigadores que se encargan de preparar y actualizar las revisiones sistemáticas) y el Methods Working Group, que asesora sobre la metodología por implementarse.

### ¿Qué lugar ocupan los Registros?

Los registros institucionales son el recurso más frecuentemente utilizado en nuestro medio para realizar investigaciones. Aun cuando la recolección de datos sea prospectiva, la pregunta que guía el estudio suele hacerse luego de producidos la exposición y el evento, por lo que se consideran diseños retrospectivos. En general, la evidencia obtenida se considera de bajo nivel (la monitorización oficial de las bases ha demostrado baja calidad de datos aun en centros de referencia). Una herramienta facilitadora es la Informática para la Investigación en Salud (*Clinical Research Informatics [CRI]*), que se ocupa de desarrollar, aplicar y evaluar soluciones informáticas para optimizar las tareas de la investigación en salud. Incluye desde sistemas para el muestreo aleatorio, estructuración de fichas, paquetes estadísticos, etc. hasta sistemas de escritura de artículos y de estructuración de citas bibliográficas. También se ocupa de evaluar la utilidad de las historias clínicas electrónicas para el desarrollo de la investigación clínica y cuáles son sus fortalezas y debilidades. Sobre todo, cómo contener los problemas generados por el uso de bases de datos secundarias para la investigación clínica y poder desarrollar estudios cuasiexperimentales de terreno real para evaluar el impacto poblacional de las intervenciones.

La creación de registros nacionales e internacionales permite disminuir tiempos y aumentar la generalización de los resultados. Ejemplos de estas colaboraciones internacionales son el *International Hernia Surgery Registry* (una base de datos prospectivos en la que participan más de 30 centros en los Estados Unidos, Canadá, Europa y Australia) y el *European Registry for Abdominal Wall Hernias*.<sup>14</sup> En los Países Bajos se ha desarrollado un sistema de colaboración en el que los médicos de todas las universidades y hospitales docentes colaboran en estudios multidisciplinarios para condiciones específicas (p. ej., sobre pancreatitis, cáncer de páncreas, cirugía hepática, diverticulitis y otras enfermedades colorrectales).

En nuestro país, funciona desde 2010 el Registro Nacional de Metástasis Hepáticas de Cáncer Colorrectal (METHEPAR), cuyo objetivo es recolectar y analizar datos multicéntricos. El registro cuenta con la participación de 121 médicos de 74 centros de todo el país y tiene hasta la fecha 1618 pacientes

registrados. El registro se encuentra abierto a todos los que se quieran incorporar ([www.methepar.com.ar](http://www.methepar.com.ar)). Además, los centros participantes pueden ver y descargar los datos ingresados por ellos y acceder a las estadísticas globales del registro. Anualmente se realiza una auditoría externa para asegurar la calidad de los datos inscriptos. Un Comité Científico regula la actividad del registro y coordina las presentaciones y publicaciones científicas. Se realizan reuniones anuales con todos los integrantes a fin de coordinar las acciones futuras.

### ¿Cuál es el papel de los líderes de opinión? (La medicina basada en la eminencia)

Un líder de opinión médica es un experto clínico permanentemente actualizado que fomenta el aprendizaje y disfruta de compartir sus conocimientos. Su apoyo a la evidencia disponible influye fuertemente en la adopción de las recomendaciones, particularmente en el tradicional sistema jerárquico que generalmente se aplica en cirugía. Así se potencia el desarrollo de la “Medicina Basada en la Eminencia”, donde la transmisión maestro-estudiante (*apprenticeship*) se basa en que el maestro tiene todos los conocimientos y la habilidad y el alumno aprende mediante la observación y la emulación. Pero este sistema puede limitar la implementación de nuevos modelos y prácticas basadas en la evidencia científica. De tal manera, la traslación de conocimientos y la difusión de las guías de práctica se ven limitadas sin el apoyo de los líderes de opinión. Esto puede explicar, en parte, la lenta aceptación de la Cirugía Basada en la Evidencia en general y de los estudios aleatorizados en particular.

Si bien esa dependencia de los líderes parecería tener aspectos negativos, es de notar que considerando las limitaciones y sesgos que puede tener la evidencia en cirugía, la opinión de los buenos líderes puede ayudar a “adecuar” algunas recomendaciones que a veces no son totalmente generalizables. Dada la influencia que los líderes de opinión tienen en la implementación práctica de la evidencia, los cirujanos que desempeñan ese papel no solo deben cumplimentar los requisitos previamente detallados, sino que sus decisiones deben ser completamente ajenas a los conflictos de intereses.

### Niveles de evidencia y grados de recomendación

El tipo de diseño de los estudios de investigación hace que estos tengan diferentes probabilidades de incurrir en sesgos o errores sistemáticos que limiten su validez interna (véase Sección IV). Esto permite establecer una jerarquía piramidal (véase Fig. 1) sobre la cual se basan las “Recomendaciones”. Estas últimas, en general, se agrupan 5 categorías: muy recomendable (balance: beneficio > riesgo); menos

recomendable; no claro (no es posible recomendar); no recomendable (balance: beneficio < riesgo) y poca evidencia para emitir recomendación. Si bien las distintas organizaciones científicas generan sus guías basándose en estos criterios, existe una gran diversidad de letras y números que dificulta la interpretación en la práctica cotidiana.

Asimismo, dichas clasificaciones tienen la limitación de no discriminar entre las posibles diferencias de calidad que existan entre dos estudios situados en el mismo nivel de evidencia científica cuando estos producen resultados contradictorios. Asimismo, puede darse el caso de que un estudio de menor gradación científica (estudio de cohorte bien diseñado) presente una mayor calidad y rigor en comparación con otro situado en un nivel superior (p. ej., estudio controlado aleatorizado con sesgos y limitaciones).

Recientemente se ha propuesto el sistema GRADE<sup>15</sup> (*Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation*), que representa un nuevo enfoque para la elección de los resultados de interés y la calificación de su importancia considerando los valores y preferencias de los pacientes y la sociedad. En este sistema, los estudios controlados aleatorizados parten con la más alta evidencia y los observacionales con baja calidad, pero se consideran cinco factores que pueden bajar la calidad y tres que pueden elevarla (Tabla 10). Basándose en estos niveles, el costo-beneficio y la preferencia del paciente se establecen los 4 niveles de recomendaciones (fuertes y débiles, a favor y en contra). Otra característica importante es que jerarquiza los “outcomes” en críticos e importantes (no críticos) y que la evidencia se estima para cada uno de ellos en particular.

### ¿Variación, innovación o investigación?

En cirugía es frecuente la introducción de un pequeño “refinamiento” o nuevo “paso técnico” que permita adecuarse a una determinada situación o preferencia. Cuando un cambio implica un procedimiento nuevo, una modificación sustancial a un técnica estándar, o una nueva aplicación de una tecnología



Figura 1. Pirámide de evidencia clásica

**Tabla 10.** Factores que modifican el nivel de evidencia según el sistema GRADE (*Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation*)

Reducen el nivel de evidencia	Aumentan el nivel de evidencia
Riesgo de sesgos	Gran efecto
Inconsistencia	Efecto dosis-respuesta
Medición indirecta de PICO*	Todos los posibles confundidores reducirían el efecto
Imprecisión	
Sesgo de publicación	

ya establecida se lo considera una innovación.<sup>16</sup> La falta de una clara diferenciación entre variante, innovación e investigación ha llevado a que cambios quirúrgicos significativos (incluso involucrando la utilización de nuevos dispositivos) se consideren meras modificaciones y queden fuera del marco regulatorio de las investigaciones desarrollado para la protección de los pacientes. Así, numerosas innovaciones fueron introducidas con la presentación de series de casos sin una especial revisión institucional (p. ej., la colecistectomía laparoscópica). Esta forma de implementación presenta una zona gris entre lo que es el perfeccionamiento de una técnica y un experimento, lo que fundamentalmente aumenta el riesgo de daño para los pacientes en las primeras fases de implementación.<sup>17</sup> Si bien la colecistectomía laparoscópica es actualmente el estándar, los accidentes ocurridos durante su etapa de desarrollo están bien documentados.

Esto es potencialmente muy peligroso ya que existe evidencia de que muchas innovaciones no muestran ventajas cuando son evaluadas en estudios controlados.<sup>18</sup> Sin embargo, en un escenario donde los ECA tienen las barreras mencionadas y las innovaciones suceden tan rápidamente, tampoco resulta práctico aspirar a ese nivel de evidencia. Como alternativa, Heidi Nelson, en un reciente editorial del *Annals of Surgery*,<sup>19</sup> propone considerar dos escenarios diferentes basados en 3 factores clave: la magnitud del efecto, el diseño del estudio y la minimización del sesgo de selección. De esta manera, en situaciones que implican alta morbilidad, y/o la nueva intervención tenga alto impacto o costo, las modificaciones se deberían remitir a un programa de evaluación tan riguroso como los empleados para drogas oncológicas (Fase 1: evalúa seguridad en un número pequeño de voluntarios, Fase 2: evalúa beneficio en un grupo pequeño de pacientes, Fase 3: estudios confirmatorios controlados con placebo o terapia estándar a gran escala sobre eficacia y seguridad). El otro escenario sería el de los avances con bajo riesgo y costo, donde sería suficiente utilizar registros prospectivos o estudios con diseños "antes y después" (en el que se implementa el cambio

de intervención en un determinado momento y se comparan los resultados de la intervención nueva y la previa). Si bien esto puede ser criticable desde el punto de vista metodológico, es una alternativa mucho más realizable y sería de gran importancia que se pudieran establecer normas y consenso al respecto.

#### ¿Cuáles son las razones para innovar?

La razón primaria para innovar es solucionar un problema o mejorar los resultados. Sin embargo, las innovaciones también pueden estar motivadas por el incentivo de publicar o presentar nuevos enfoques y la necesidad de atraer nuevas referencias de pacientes.<sup>20</sup> De acuerdo con C. Wilson,<sup>21</sup> los factores que más influyen en la adopción de una nueva tecnología son la demanda del paciente, la facilidad de aprendizaje por parte del cirujano, la promoción agresiva de las empresas y el beneficio percibido por cada una de las partes interesadas. Un ejemplo de esto es el uso de la cirugía robótica en los Estados Unidos, que se ha incrementado un 400% en los últimos 4 años a pesar de que, si bien existen algunas evidencias de ventajas puntuales, uno de los más grandes análisis comparativos de la eficacia concluyó que la ventaja de la cirugía robótica "no está probada sino es solo potencial" y todavía se está a la espera de resultados a largo plazo de estudios controlados.<sup>22</sup>

#### ¿Cómo se regulan las innovaciones?

La evaluación de un fármaco a lo largo de sus fases de desarrollo está bien caracterizada y regulada en la mayoría de los países. Si bien existen requisitos reglamentarios para aprobar nuevos dispositivos quirúrgicos, estos no son tan claros ni exigentes. Si un dispositivo es sustancialmente similar a otro ya aprobado se puede incluir en un sistema de aprobación "fast track", aun cuando haya un nivel bajo de evidencia o eficacia. Por ejemplo, los dispositivos de ablación por radiofrecuencia, que se utilizan para tratar tumores del hígado, fueron aprobados para su uso con la sola demostración de que podrían producir destrucción del parénquima hepático y del

tejido tumoral. De hecho, no hubo ningún requisito para demostrar, que al aplicarla, esta técnica era tan eficaz en cuanto a la curación como el preexistente estándar de la práctica, es decir, la resección quirúrgica. Por otra parte, la introducción de un procedimiento quirúrgico innovador no se integra a un marco regulatorio a menos que los innovadores opten por introducir el procedimiento en forma de un estudio de investigación.

Si bien en las instituciones líderes, los ateneos de morbilidad han sido sugeridos como cierta forma de control y crítica de las innovaciones, estos se realizan luego de los procedimientos y no en todos los casos.<sup>23</sup> En los últimos años se han presentado algunas propuestas oficiales para mejorar esta situación. El American College of Surgeons publica guías formuladas por el Committee on Emerging Surgical Technologies and Education (CESTE).<sup>24</sup> Estos principios exigen un temprano y continuado control del protocolo por un Comité de Revisión Institucional (IRB), una descripción completa del procedimiento y un consentimiento informado del paciente. Por su parte, la Society of University Surgeons<sup>18</sup> admite que algunas innovaciones puedan no cumplimentar la definición de la investigación (por lo que estarían exentas de la aprobación de IRB), pero exige la supervisión de un Comité de Innovaciones Quirúrgicas. Al igual que un IRB, este comité debe evaluar los méritos relativos y las consecuencias adversas potenciales de la innovación, y defender la ética y las normas de seguridad del paciente. Cuando considera que una innovación debe ser objeto de una evaluación más rigurosa o que los resultados deben ser informados públicamente, solicitará la aprobación del IRB. El Comité de Innovaciones Quirúrgicas debe ser nombrado por un líder responsable de la institución y

debe proporcionar informes escritos periódicos. De acuerdo con la Advancing Ethical Research Conference 2013, actualmente solo el 23% de las instituciones europeas cuentan con este tipo de comité. Por su parte, en 2009, el Balliol College de Oxford elaboró la propuesta conocida como IDEAL (*Innovation, Development, Exploration, Assessment and Long Term Follow-up*) (<http://www.ideal-collaboration.net/>). Estas se diferencian por el nivel de refinamiento de la nueva técnica, la necesidad de un consentimiento ético, el número de pacientes en quienes se está llevando a cabo, y el número y las características de los cirujanos que lo utilizan (Tabla 11). Una gran diferencia con el desarrollo de fármacos es que permite modificaciones de la técnica en evaluación.

#### Conceptos destacados

- La medicina basada en la evidencia puede definirse como “la integración de la mejor evidencia de la investigación con la experiencia clínica y los valores del paciente”. Con este concepto actual, la importancia de la jerarquía de los métodos de investigación se considera junto a los valores del paciente y el juicio del médico.
- La práctica de la MBE incluye 5 pasos críticos: definir el problema, buscar la evidencia, revisar críticamente la literatura, aplicar los resultados y finalmente auditarlos.
- Entre las barreras propias para los ECA en cirugía están la preferencia del cirujano, la curva de aprendizaje, la dificultad del cegamiento, la falta de clara definición de los eventos y la dificultad de implementar el placebo (cirugía falsa).
- Las revisiones sistemáticas representan el más alto nivel de evidencia pero deben ser realizadas

**Tabla 11.** Etapas del desarrollo de la innovación quirúrgica. IDEAL (*Innovation, Development, Exploration, Assessment, and Long Term Follow-up*)

Etapa 0 y 1 (Innovación)	La etapa 0 es el trabajo prehumano y el desarrollo inicial, y la etapa 1 se refiere al momento en el que es utilizado por primera vez en un paciente. En esta etapa, la seguridad y la prueba de la innovación en seres humanos son los objetivos principales
Etapa 2A (Desarrollo)	Los detalles técnicos de la operación y el equipo han mejorado pero no han sido completamente resueltos. La tecnología es considerada por los pocos cirujanos que la llevan a cabo, aunque es todavía experimental
Etapa 2B (Exploración)	Muchos detalles técnicos de la operación ya se han perfeccionado y se progresa en la curva de aprendizaje ampliando las indicaciones, especialmente si la habilidad técnica necesaria es modesta y el potencial de aumento de reembolso es fuerte (aunque su superioridad todavía no se ha demostrado formalmente). Sin embargo, la evidencia es suficiente para considerarla segura. En un entorno competitivo, los hospitales no quieren perder clientes potenciales, pero no hay ningún contexto normativo
Etapa 3 (Evaluación)	El procedimiento es parte de las prácticas de muchos de cirujanos y los pacientes son ampliamente conscientes del nuevo procedimiento, comienzan a exigirlo y ya no se percibe como experimental
Etapa 4 (Implementación y seguimiento a largo plazo)	El procedimiento se hace en forma rutinaria y puede o no convertirse en el estándar de la práctica. Esta etapa permite a los cirujanos monitorizar los resultados a largo plazo o de poca frecuencia y para evaluar si la tecnología induce un cambio en las indicaciones de la operación.*

\* Por ejemplo, después de la introducción de la introducción de la colecistectomía laparoscópica, en Canadá, el número de pacientes operados por litiasis se incrementó.

con las precauciones necesarias para reducir la posibilidad de sesgo durante su realización.

- Las organizaciones utilizan varios sistemas de calificación de la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones. Sus diferencias y las deficiencias los llevan a ser confusos. El GRADE es un enfoque que tiene en cuenta el diseño del estudio, la calidad de los estudios y la consistencia para determinar la calidad de la evidencia para cada resultado.
- Los líderes de opinión influyen fuertemente en la adopción de las recomendaciones, particularmente en el tradicional sistema jerárquico que se aplica en cirugía. Así se potencia el desarrollo de la "Medicina Basada en la Eminencia". Si

bien pueden limitar la implementación de nueva prácticas basadas en la evidencia científica, considerando las limitaciones y sesgos que puede tener la evidencia en cirugía, la opinión de los buenos líderes puede ayudar a "ajustar" algunas recomendaciones que a veces no son totalmente generalizables.

- La innovación es un procedimiento nuevo, una modificación sustancial a un técnica estándar, o una nueva aplicación de una tecnología ya establecida. Debe ejecutarse con una temprana y continuada revisión por una Comisión de Revisión Institucional (IRB), una descripción completa del procedimiento y un consentimiento informado del paciente.

## REFERENCIAS

1. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what isn't. *BMJ*. 1996;312(7023):71-2.
2. Horton R. Surgical research or comic opera: Questions, but few answers. *Lancet*. 1996;347:984-5.
3. Young JM, Solomon MJ. Improving the evidence base in surgery: sources of bias in surgical studies. *ANZ J Surg*. 2003;73(7):504-6.
4. Cook JA. The challenges faced in the design, conduct and analysis of surgical randomised controlled trials. *Trials*. 2009;10:9.
5. Gervaz P, Inan I, Perneger T, Schiffer E, Morel P. A prospective, randomized, single-blind comparison of laparoscopic versus open sigmoid colectomy for diverticulitis. *Ann Surg*. 2010;252(1):3-8.
6. Bruce J, Russell EM, Mollison J, Krukowski ZH. The measurement and monitoring of surgical adverse events. *Health Technol Assess*. 2001;5:1-194.
7. Rahbari NN, Weitz J, Hohenberger W, et al. Definition and grading of anastomotic leakage following anterior resection of the rectum: a proposal by the International Study Group of Rectal Cancer. *Surgery*. 2010;147(3):339-51.
8. Shikora SA, Bergenstal R, Bessler M, et al. Implantable gastric stimulation for the treatment of clinically severe obesity: results of the SHAPE trial. *Surg Obes Relat Dis*. 2009;5:31-7.
9. Swank DJ, Swank-Bordewijk SCG, Hop WCJ, et al. Laparoscopic adhesiolysis in patients with chronic abdominal pain: A blinded randomised controlled multi-centre trial. *Lancet*. 2003;361:1247-51.
10. Ahmed Ali U, van der Sluis PC, Issa Y, et al. Trends in worldwide volume and methodological quality of surgical randomized controlled trials. *Ann Surg*. 2013;258(2):199-207.
11. Mathis KL, Nelson H. Randomized Controlled Trials in Surgical Oncology: Where Do We Stand? *Surg Oncol Clin N Am*. 2012;21:449-66.
12. McCulloch P, Altman DG, Campbell WB, et al. No surgical innovation without evaluation: the IDEAL recommendations. *Lancet*. 2009;374(9695):1105-12.
13. Letelier LM, Manríquez JJ RG. Revisión sistemática y meta-análisis: ¿son la mejor evidencia? *Bol LA Esc Med*. 2005;30(37-40).
14. Muysoms F, Campanelli G, Champault GG, et al. EuraHS: the development of an international online platform for registration and outcome measurement of ventral abdominal wall hernia repair. *Hernia*. 2012;16:239-50.
15. Atkins D, Briss P a, Eccles M, et al. Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations II: pilot study of a new system. *BMC Health Serv Res*. 2005;5(1):25.
16. Reitsma AM, Moreno JD. Ethical regulations for innovative surgery: the last frontier? *J Am Coll Surg*. 2002;194(6):792-801.
17. McKneally MF, Daar AS. Introducing new technologies: protecting subjects of surgical innovation and research. *World J Surg*. 2003;27:930-4; discussion 934-935.
18. Biffi WL, Spain DA, Reitsma AM, et al. Responsible development and application of surgical innovations: a position statement of the Society of University Surgeons. *J Am Coll Surg*. 2008;206(3):1204-9.
19. Nelson H, Ballman K. Achieving the right volume of randomized controlled trials. *Ann Surg*. 2013;258(2):208-9.
20. Cosgrove DM. The innovation imperative. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2000;120:839-42.
21. Wilson CB. Adoption of new surgical technology. *BMJ*. 2006;332(7533):112-4.
22. Cancer CP. Institute for clinical and economic review. 2009:1-133.
23. Gibbs JN, Torrente JM, Newberger JD, Shah NP. *Summary of the Food and Drug Administration Safety and Innovation Act Drug and Device Provisions*. 2012:1-53.
24. Statement on issues to be considered before new surgical technology is applied to the care of patients. Committee on Emerging Surgical Technology and Education, American College of Surgeons. *Bull Am Coll Surg*. 1995;80(9):46-7.

## SECCIÓN IV

### Aspectos metodológicos

En colaboración con Diego Giunta, Médico Clínico, Coordinador del Área de Investigación de Clínica Médica

*"La verdad no tiene nada que ver con la conclusión, y todo que ver con la metodología."*

**S. Molyneux**

El correcto desarrollo de una investigación exige la participación de metodólogos. En esta sección se

incluyen algunos aspectos prácticos que permiten mejorar el planeamiento básico de un trabajo científico y la lectura crítica.

### **El protocolo: ¿cuál es la pregunta?**

El protocolo es el plan escrito que establece la estructura de un proyecto de investigación permitiendo organizarlo de forma lógica, enfocada y eficiente.<sup>1</sup>

Sus componentes se detallan en la tabla 12. Un elemento clave inicial es la pregunta de investigación. Esta debe ser factible, interesante, novedosa, ética y relevante (acrónimo FINER). Tener una pregunta clara y explícitamente escrita le permite al grupo en general y al investigador en particular mantener el foco durante la conducción, el análisis y la publicación de la investigación. Para esto es útil utilizar el acrónimo PICO (Tabla 13). La pregunta puede surgir de la experiencia del investigador, de nuevas ideas o nuevas aproximaciones a problemas o estudios previos, de la creatividad propia para asociar distintas observaciones o de la evaluación crítica de la literatura. Las preguntas de investigación pueden ser descriptivas (cuando el investigador intenta conocer los fenómenos que suceden) o analíticas (cuando se intenta comprender las razones o asociaciones de los fenómenos observados).

### ¿Cuál es el mejor diseño para responder a la pregunta?

Existen dos tipos de diseños: observacionales y experimentales. En un estudio observacional el investigador evalúa una población sin intervenir. En un estudio experimental, el investigador manipula la condición o grupo de asignación (hay una intervención). Cuando se comparan grupos con una asignación al azar de la intervención se habla de estudios controlados aleatorizados (ECA). En la tabla 14 se detallan las ventajas y desventajas de los dos tipos de diseños. Los ECA son mejores para hacer frente a los sesgos y confundidores ya que se toman medidas para que los grupos evaluados solo sean diferentes en la intervención recibida. Por estas razones es el diseño más fuerte para apoyar las relaciones de causa-efecto. Sin embargo, ningún

**Tabla 12.** Componente del protocolo de investigación

Componente	Propósito
Pregunta de investigación	¿Qué se buscar responder?
Antecedentes e importancia	¿Por qué esa pregunta es importante?
Diseño Desarrollo temporal Aproximación epidemiológica	¿Cómo está estructurado el estudio?
Sujetos de estudio Criterios de selección Diseño de muestreo	¿Quiénes son los sujetos y cómo serán seleccionados?
Variables Variables predictoras Variables confundidoras Outcome	¿Qué mediciones se realizarán?
Aspectos estadísticos Hipótesis Tamaño de la muestra Aproximación estadística	¿Cuántos pacientes y cómo se analizarán?

**Tabla 13.** Estructura de la pregunta de investigación

Elemento	Ejemplo
P (población)	En pacientes operados electivamente por vía laparoscópica...
I (intervención)	...la administración de mosapride...
C (comparación)	...en relación con el placebo...
O (outcome)	...reduce el íleo posoperatorio

**Tabla 14.** Ventajas y desventajas de los dos principales tipos de diseño

	Experimental Aleatorizado	Observacional
Eliminación de confundidores	X	
Minimización de sesgos	X	
Mayor generalización		X
Velocidad de realización		X
Reducción de costos		X
Mayor amplitud de preguntas		X

diseño es siempre mejor que otro: es la pregunta lo que define el abordaje de la investigación.<sup>1</sup> Por ejemplo, ante la pregunta: ¿Es la vía laparoscópica mejor que la laparotómica?, se requiere comparar 2 intervenciones y lo ideal es un ECA. Si la pregunta es: ¿La metástasis ganglionar se asocia a recidiva?, el diseño solo puede ser observacional.

Los diseños observacionales más frecuentes son los de cohorte (en los que la observación se hace en un grupo de sujetos seguidos a lo largo del tiempo) y los de "corte transversal" (en los que la observación se hace en una sola ocasión, aunque no siempre en el mismo momento calendario). Los estudios de cohorte, a su vez, pueden ser prospectivos (cuando el estudio comienza en el presente y sigue a los sujetos en el futuro) o retrospectivos o "de cohorte histórica" (cuando se analiza información recolectada en el pasado).<sup>1</sup> Dado a que al inicio del estudio de cohorte prospectivo se descarta que el evento de interés esté presente (a diferencia de los estudios transversales), este diseño es, de los observacionales, el más fuerte para apoyar la causalidad (p. ej., para determinar la relación entre metástasis ganglionar y supervivencia). Una desventaja importante de los estudios de cohorte prospectivos es el tiempo que demandan para llevar a cabo. Esto puede introducir sesgos debidos a los sujetos que se perdieron durante el seguimiento (sesgo de selección) o los cambios temporales (p. ej., la introducción de nuevos tratamientos) que pueden influir en los resultados. En los estudios de cohorte retrospectivos –dado que tanto la exposición como el evento ya han ocurrido cuando se lleva cabo el estudio–, la principal limitación es la falta de control de calidad de datos por parte del investigador.

#### **La generalización de los resultados: población blanco y muestra del estudio**

El objetivo de la investigación clínica es inferir desde los resultados de un estudio una "verdad" en una población "blanco". La población blanco está definida por las características clínicas y demográficas y

representa a un gran grupo de personas del mundo a las cuales los resultados serán generalizados (p. ej., adultos con cáncer colorrectal). Dado que es imposible estudiar todo un universo, se trabaja sobre "muestras" de este. La muestra del estudio es un subgrupo de la población accesible definido geográfica y temporalmente que participa en el estudio (p. ej., adultos con cáncer colorrectal atendidos en un hospital en determinado período). Para definir la población estudiada se establecen criterios de inclusión (que definen las características principales) y los de exclusión (para indicar a los sujetos que no serían adecuados para la investigación porque tienen características que pueden interferir con el seguimiento, calidad de datos o aceptabilidad de la aleatorización).<sup>1</sup>

Para una correcta inferencia es necesario que la muestra sea representativa de la población blanco y que los resultados obtenidos no estén equivocados, es decir que los resultados obtenidos en el estudio sean "válidos". Existe una validez interna (el grado en que se llegó a conclusiones correctas sobre lo que pasó en el estudio) y la validez externa o generalización (el grado en que esas conclusiones pueden ser correctamente aplicadas a los sujetos y eventos fuera del estudio).<sup>1</sup> La validez interna depende del diseño y la realización del estudio y sin ella no hay validez externa. En cirugía, la validez externa puede estar comprometida por el escenario en el que se realizan las intervenciones. Por ejemplo, los cirujanos participantes en ECA suelen tener una gran experiencia, formación académica, y desempeñarse en instituciones de alta complejidad. Los resultados obtenidos fuera de este contexto pueden no ser similares.

#### **¿Cuáles son las amenazas a la validez?**

Ningún estudio está libre de los errores que pueden darse en su diseño o en su implementación, y afectar la validez externa y/o interna<sup>1</sup> (Fig. 2). Existen tres tipos de "amenazas" a la validez: el error aleatorio, el error sistemático o sesgo y los confundidores.

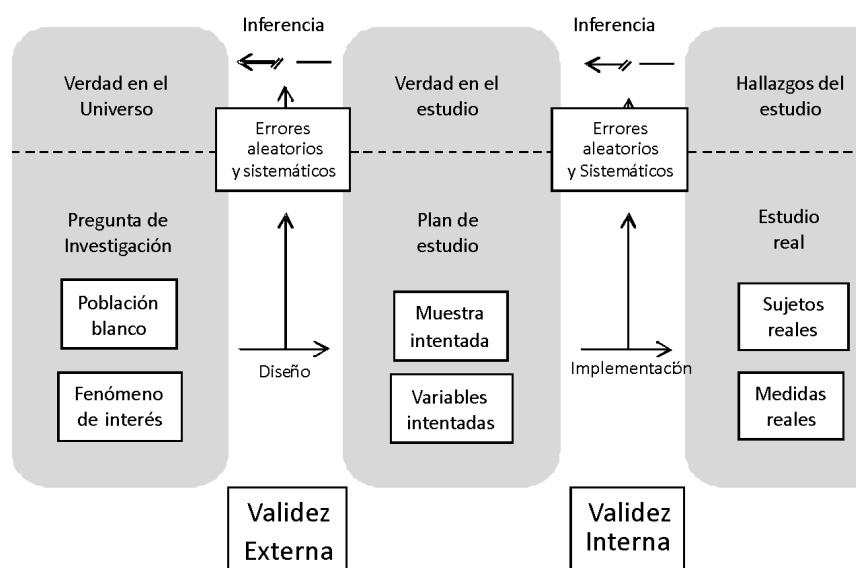


Figura 2. Población blanco, muestra del estudio y validez

**El error aleatorio** es el que se produce debido al azar. Todas las muestras de una población tienen cierta variabilidad que puede llevar a un resultado equivocado. Esta distorsión puede darse en ambas direcciones: por ejemplo, si la verdadera incidencia de recidiva local en pacientes con metástasis ganglionares fuera del 20%, una muestra de 100 pacientes podría demostrar exactamente ese porcentaje, pero más probablemente el valor sea 18, 19, 21 o 22. Incluso ocasionalmente podría contener valores de 12 o 28. La manera más simple de reducir la influencia del azar es aumentar el tamaño de la muestra. Este tema se retoma más adelante al desarrollar la prueba de hipótesis.

**El error sistemático (o sesgo)** se ha definido como cualquier error diferencial en el que se puede incurrir durante el diseño, conducción o análisis del estudio y que deriva en una conclusión errónea. El sesgo produce una estimación más baja o más alta que el valor real de la asociación que existe en la población blanco. A diferencia del error aleatorio, siempre influye en una sola dirección y el aumento del tamaño de la muestra no mejora la situación. La única manera de controlar los sesgos es realizar un buen diseño para minimizarlos o dar información adecuada en relación con ellos.<sup>1</sup> Se han caracterizado más de 70 tipos de sesgo,<sup>2</sup> que pueden agruparse en sesgos de selección y sesgos de información.

**Sesgos de selección:** se producen cuando los individuos pertenecientes a los grupos de estudio no reflejan las características de la población de la que proceden. Esto puede ocurrir durante la inclusión o exclusión de los casos (sesgo de inclusión y exclusión, respectivamente) o el seguimiento (sesgo de pérdida). El sesgo de inclusión se da cuando la probabilidad de que un sujeto se incluya en un estudio está ligada a alguno de los factores por estudiar. El sesgo

de pérdida se da cuando la probabilidad de que los sujetos abandonen el estudio no es igual en los dos grupos. Por ejemplo, supongamos que estamos estudiando dos intervenciones y en ambos grupos se pierde el mismo porcentaje, pero en uno tienden a perderse los que responden y en el otro los que no responden. Aunque el porcentaje de respuesta sea el mismo, en realidad la intervención más eficaz es aquella en la que se pierden más los que responden que los que no. Para minimizar este último, el índice de seguimiento debe ser mayor del 95%. Asimismo, la población perdida debería ser caracterizada y comparada con la seguida. También pueden considerarse el análisis por el "peor" y el "mejor" escenario (todos los perdidos han tenido o no el evento).

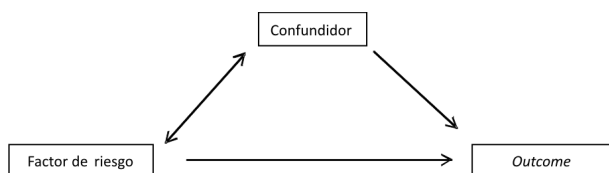
**Sesgos de información:** se refiere a los errores que se introducen durante la recolección de la información, es decir la medición de la exposición, de los eventos u otras covariables. Pueden generarse a causa del sujeto de investigación, el investigador o la herramienta de medición. Por ejemplo, si el sujeto sabe que recibe una nueva medicación, su optimismo puede aumentar su percepción de mejoría. El investigador puede experimentar lo mismo y además tener intereses personales. La mejor manera de disminuir los sesgos de información es el cegamiento de todos los participantes incluidos los analistas de datos. Asimismo, las medidas más objetivas o "duras" (p. ej., la muerte) son menos influenciadas que las subjetivas o "blandas" (p. ej., el dolor). Un sesgo importante de este tipo es el "sesgo de recuerdo": los sujetos afectados suelen tener más presente algunos antecedentes. En consecuencia, el peso de ese factor pronóstico se ve falsamente incrementado (p. ej., la falsa asociación entre traumatismos testiculares y cáncer de testículo. Algo similar es el "sesgo por

información familiar” que se produce por el hecho de que las personas con determinada enfermedad son más frecuentemente informadas sobre familiares con esa condición que las personas no afectadas. Se estima que esto crea un incremento falso de hasta el 20% en la agregación familiar de los cánceres quirúrgicos más frecuentes.

**Los confundidores:** a diferencia de las dos amenazas anteriores, el efecto de los confundidores representa una asociación real. Para ser un confundidor, la variable tiene que estar asociada al factor de riesgo y relacionada en forma causal con el evento (Fig. 3). Por ejemplo, si al evaluar la asociación entre la laparoscopia (factor de riesgo) y la infección de herida (evento) la proporción de obesos es mayor en el grupo de laparoscopia que en el convencional, dado que la obesidad se asocia causalmente con la infección de herida, los resultados se verán alterados por el confundidor (la obesidad). Existen varias maneras de manejar los confundidores; la aleatorización es el mejor método ya que permite controlar (cuando la muestra es mayor de 200) confundidores tanto conocidos como desconocidos. Otras posibilidades son: la restricción (disminuye la generalización), el apareamiento (las variables utilizadas para aparear no pueden incluirse en el análisis), la estratificación y el análisis de subgrupos (permiten controlar por un confundidor único) y el análisis multivariado (permite controlar por el efecto de múltiples confundidores).

**¿Qué es una asociación causal?**

Si bien en medicina todas las asociaciones son potencialmente interesantes, las asociaciones causales son un tipo particular que tiene una utilidad directa en la práctica clínica diaria. Una asociación es causal cuando una variable es la causa y la otra es el efecto. Vale tener presente que en la vida real las relaciones causales son complejas e implican interacciones de



**Figura 3.** Relación entre factor de riesgo, confundidor y *outcome*

muchos factores. No cualquier asociación es causal y en muchos casos no es fácil diferenciar las verdaderas causas de los factores asociados de manera espuria o no causal (Tabla 15). En líneas generales, la causalidad se cumple con los postulados de Bradford y Hill: temporalidad (el efecto está presente antes que la causa), plausibilidad biológica, relación dosis-respuesta y coherencia con conocimiento actual.

**La prueba de hipótesis**

*“El hecho de que una idea es verdadera no significa que se pueda probar. Y solo porque una idea se pueda probar no significa que sea verdadero”*

**J. Lehrer**

**¿Qué son la hipótesis nula y la alternativa?**

La hipótesis es una versión de la pregunta de investigación que resume los principales elementos del estudio. Las hipótesis son necesarias cuando se utilizan pruebas de significación para comparar resultados entre grupos. Pueden ser simples y contener un solo predictor y *outcome* (el abordaje laparoscópico se asocia con un estadía más corta), o complejas e incluir dos predictores y un *outcome* (el abordaje laparoscópico y el mosapride se asocian con una estadía más corta) o más de un *outcome* (el abordaje laparoscópico y el mosapride se asocian con una estadía más corta y menos complicaciones respiratorias). Las hipótesis complejas no son fácilmente abordables con una sola prueba estadística.

Con fines estadísticos, la “hipótesis nula” afirma que no hay asociación entre la variable productora y el *outcome*, y la hipótesis alternativa, que hay asociación.

**Significación estadística: ¿qué son los errores tipo I y tipo II?**

Como un jurado, el investigador puede llegar a una conclusión errónea. Esto se produce por la variabilidad al azar que presenta la muestra de una población. Cuando esta variabilidad hace que la muestra estudiada no sea representativa, se produce un error inferencial (Tabla 16). El error tipo I (falso positivo)

**Tabla 15.** Causalidad: distintos tipos de asociaciones entre variables

Explicación	Tipo de asociación	¿Qué pasa realmente en la población?
Error aleatorio	Falsa	Beber café y el infarto de miocardio no están asociados
Error sistemático (sesgo)	Falsa	Beber café y el infarto de miocardio no están asociados
Confundidor	Real	Beber café está asociado a una tercera variable (p. ej., fumar) que causa infarto de miocardio
Efecto-causa	Real	El infarto de miocardio es una causa para beber café
Causa-efecto	Real	Beber café es una causa de infarto de miocardio

**Tabla 16.** Relación entre resultados en el estudio y la verdad del universo (prueba de hipótesis)

	Verdad (si todo el universo de pacientes fuera estudiado)	
	No existe diferencia	Existe diferencia
El estudio encuentra diferencia (rechaza la hipótesis nula)	Error tipo I o alfa (Falso positivo)	Correcto (Verdadero positivo)
El estudio NO encuentra diferencia (acepta la hipótesis nula)	Correcto (Verdadero negativo)	Error tipo II o beta (Falso negativo)

ocurre si un investigador rechaza la hipótesis nula (aceptando que hay una asociación cuando en la población no la hay). Sería como declarar culpable a un inocente. El error tipo II (falso negativo) ocurre al aceptar la hipótesis nula cuando no es verdad en la población. Sería como declarar inocente a un culpable. Dado que la estadística no proporciona seguridad sino probabilidad, estos errores nunca pueden ser completamente evitados. Lo que se puede reducir es su probabilidad aumentando el tamaño de la muestra, ya que a mayor número de casos lo que ocurre al azar no influye tanto.

En este escenario de incertidumbre, el investigador debe establecer la máxima chance de cometer un error I y un error II. La probabilidad de cometer un error I se denomina alfa<sup>1</sup> o nivel de significación. En general, su valor se establece en 0,05, lo que significa que el estudio tiene una chance máxima del 5% de rechazar erróneamente una hipótesis nula. Es decir, cuando el valor de  $p$  es menor de 0,05 asumo que la diferencia observada se debe a la variable en estudio y no al azar. Debe tenerse presente que siempre existe la probabilidad de que la diferencia sea por azar (no existen valores de  $p$  igual a 0). Si bien el valor de alfa 0,05 es el más utilizado, el nivel de 0,01 o menos se emplea cuando las decisiones sobre la base de la investigación son críticas (y el azar puede causar daño personal o financiero) o se realizan múltiples comparaciones.

La probabilidad de cometer un error tipo II generalmente se establece en 0,20 o 0,10, lo que significa que se acepta una chance de hasta el 20% o 10% de no detectar una asociación cuando realmente existe. Otra forma de expresar este concepto es con el “poder estadístico” que se calcula restando a 1 el valor de  $\beta$ . En este caso, el poder sería del 80% o 90%, respectivamente. Es decir, la prueba tiene una chance del 90% de encontrar la asociación que realmente existe (concepto semejante a la “sensibilidad”). El poder de una prueba debe ser considerado muy especialmente cuando los valores de  $p$  no resultan significativos, ya que en este caso se debe determinar si el tamaño de la muestra fue el suficiente para darle el poder necesario para detectar la diferencia buscada (este concepto se retoma más adelante).

### *El tamaño de muestra*

Un tamaño de muestra insuficiente puede conducir a no detectar diferencias reales. Asimismo, un tamaño excesivo puede atribuir significación estadística a diferencias clínicamente no relevantes (véase más adelante). Por estas razones, determinar anticipadamente cuántos pacientes deben ser incluidos en un estudio es un paso clave en la investigación. En el cálculo del tamaño de la muestra intervienen muchas variables de las cuales las más importantes son el error  $\alpha$ , el error  $\beta$  y el tamaño del efecto para detectar. Dado que los dos primeros son estándares (0,05 o 0,01 y 0,20 o 0,10, respectivamente), el tamaño del efecto es el más importante para considerar cuando se planifica una comparación.

### *El tamaño del efecto*

La mayoría de las series analíticas publicadas en nuestro medio buscan demostrar diferencias sin preestablecer el tamaño de la diferencia (tamaño del efecto). Esto es considerado un “error fatal” por los revisores de revistas indexadas ya que, como fue mencionado, el tamaño del efecto determina el tamaño de muestra para que la prueba estadística tenga el poder adecuado para detectarlo. Recordemos que un poder insuficiente invalida toda conclusión que hagamos sobre diferencias estadísticamente no significativas.

El tamaño del efecto para detectar se relaciona con su relevancia clínica: se busca la diferencia clínicamente importante que justifique un cambio de práctica teniendo en cuenta las ventajas y desventajas de ese cambio. Por estas razones, es una decisión “clínica” y no “estadística” (p. ej., *¿Qué reducción en el índice de infección de heridas justifica utilizar ciprofloxacina en lugar de gentamicina, considerando los costos y el desarrollo de la resistencia al fármaco?*). Para su estimación, el investigador debe partir de un valor de referencia. Este valor de referencia puede determinarse usando un grupo de pacientes, datos publicados, llevando a cabo un estudio piloto o por la opinión de expertos.

### ¿Diferencia estadísticamente significativa o diferencia clínicamente importante?

Cuando se realiza una comparación casi siempre se encuentra una diferencia. Esta puede ser clínicamente importante o no. A su vez esta diferencia puede ser estadísticamente significativa o no. Por ejemplo, si se analizan los índices de infección de herida comparando 100 pacientes que reciben aleatoriamente esquemas con gentamicina *versus* ciprofloxacina y los resultados son 12% y 8%, respectivamente, el valor de  $p$  es de 0,14. Si el mismo estudio se lleva a cabo con 200 pacientes, con los mismos resultados, el valor de  $p$  es de 0,03. En el primer caso la diferencia no fue estadísticamente significativa y en el segundo sí. En uno y otro caso, lo más importante es establecer si la diferencia (tamaño del efecto 12%-8%= 4%) es clínicamente importante. Otra conclusión que se desprende de este ejemplo, es que el valor de  $p$  no brinda información sobre el tamaño de efecto (un valor de  $p = 0,05$  no significa mayor ni menor diferencia que un valor  $< 0,00001$ ).

El escenario opuesto se presenta cuando se analizan muestras muy grandes que conducen a valores de  $p$  estadísticamente significativos en diferencias clínicamente irrelevantes. Esto se observa sobre todo en protocolos auspiciados por la industria farmacéutica.

### ¿Qué son los intervalos de confianza?

Como ha sido explicado, la seguridad de los resultados y su extrapolación, aun excluyendo los sesgos, están sujetos a cierto grado de incertidumbre debida al azar, que debe ser considerado antes de tomar una decisión. Por ejemplo, cuando se calcula el promedio de edad en varias muestras aleatorias de una misma población, se obtienen diferentes resultados. Este tipo de estimación se denomina "puntual" (es un solo valor: mediana, media, proporción, etc.). Dado que este tipo de estimación no brinda información sobre su variabilidad ni sobre el tamaño de la muestra, la información sobre la población blanco es limitada. Por el contrario, la "estimación de intervalo" provee un rango de valores alrededor de la estimación puntual que permite cuantificar la incertidumbre debida a la variación del muestreo. Ya que el intervalo de valores intenta contener el valor de la población con un cierto grado de confianza se denomina "intervalo de confianza" (IC).<sup>3</sup> Por ejemplo, con un IC del 95% se tiene una seguridad del 95% de que ese intervalo contiene el verdadero valor de la población (esto brinda una mejor descripción que el rango, el cual solo brinda los valores extremos que pueden ser excepciones en la población). Los IC 95% pueden estimarse para todas las estimaciones puntuales (promedio, mediana, proporciones, etc.).

### ¿Qué información adicional brindan los IC 95%?

Además de proporcionar los valores entre los que se encuentra el valor real de una estimación puntual, la amplitud del IC 95% indica el grado de precisión de la estimación realizada: cuanto más angosto, más preciso.<sup>4</sup> No es lo mismo concluir que el porcentaje de recidiva es del 10% con un IC del 95% de 9 a 11% que con IC del 95% del 3 al 22%. En el primer caso, existe una probabilidad del 95% de que el valor real en la población blanco esté entre valores con similares relevancias clínicas. En el segundo caso, el intervalo incluye valores que son clínicamente muy diferentes y por el estudio no es tan definitivo en sus conclusiones. Dado que depende fundamentalmente del tamaño de la muestra (a mayor tamaño de muestra, menor probabilidad de efecto del azar y menor amplitud del IC), el IC permite determinar si la muestra estudiada es suficiente para alcanzar una conclusión definitiva. En un artículo del Evidence-Based Surgery Working Group<sup>3</sup> se brinda un claro ejemplo de esta situación: la figura 4 muestra los resultados de 4 estudios hipotéticos para comparar la puntuación del dolor posoperatorio entre cirugía laparoscópica y abierta. El dolor fue evaluado por cada paciente utilizando una escala de 10 cm. Se consideró que la diferencia mínima clínicamente relevante era una diferencia promedio de 10 mm en la escala de dolor. La hipótesis nula consiste en que la diferencia en la puntuación del dolor entre la cirugía laparoscópica y la abierta es 0. Para cada estudio, el punto representa la diferencia de promedios (estimación puntual) y la línea representa el correspondiente IC del 95%. En los estudios 1 y 2, el IC 95% no pasa por el 0 y por lo tanto son "positivos" (estadísticamente significativos). Sin embargo, hay una diferencia: en el estudio 1 el límite inferior de

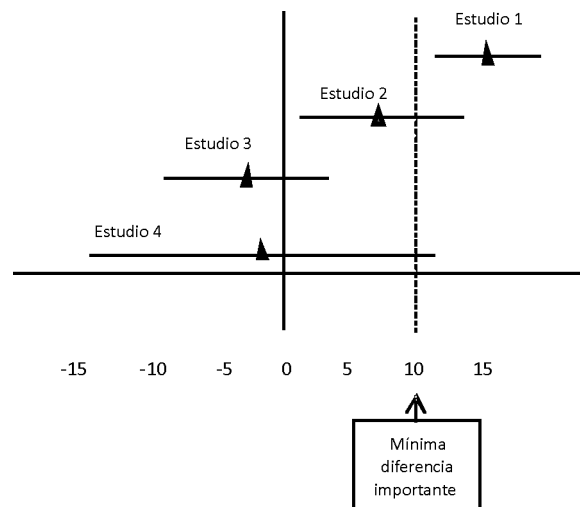


Figura 4. Intervalo de confianza y su relación con la significación clínica y la relevancia clínica (véanse detalles en el texto)

**Tabla 17.** Relación entre los resultados de las pruebas y la verdad

Resultado de la prueba	Verdadero diagnóstico	Verdadero diagnóstico
	Enfermo	Sano
Positivo	Verdaderos positivos (VP)	Falsos positivos (FP)
Negativo	Falsos negativos (FN)	Verdaderos negativos (VN)

los IC no alcanza el valor establecido como diferencia clínicamente relevante (10 mm). Esto significa que, aun el menor efecto posible supera los 10 mm y por lo tanto el tamaño de la muestra es suficiente para que el estudio pueda ser definitivo. Por el contrario, en el estudio 2, el IC incluye el valor del DCI y por lo tanto, aunque el estudio es estadísticamente significativo, el tamaño de la muestra no fue suficiente para producir resultados definitivos. En los estudios 3 y 4 el IC 95% incluye el valor 0. Cuando los resultados de un estudio son negativos (estadísticamente no significativos), el IC incluye el valor 0 y, por lo tanto, la hipótesis nula de no diferencia es aceptada. Sin embargo, aun en esta situación, el IC todavía proporciona información útil. Si el valor de la diferencia clínicamente relevante (10 mm) está fuera del límite superior del IC, el tamaño de la muestra es adecuado y el estudio puede considerarse negativo con resultados definitivos (Estudio 3). Por el contrario, si el valor de la diferencia clínicamente relevante está incluido dentro de los límites del IC (en este caso, el mejor valor posible supera los 10 mm), el estudio tuvo poco poder estadístico (“underpowered”) y, por lo tanto, los resultados no son concluyentes y requieren estudios con muestras de mayor tamaño (Estudio 4).

### **Pruebas diagnósticas: sensibilidad, especificidad y valores predictivos**

Una buena prueba diagnóstica es la que ofrece resultados positivos en enfermos y negativos en sanos (Tabla 17). Esto depende fundamentalmente de su “validez” (grado en que una prueba mide lo que se supone que debe medir) y de su “seguridad” (capacidad de predecir la presencia o ausencia de enfermedad). La validez está **dada por la sensibilidad** y especificidad, y la seguridad por los valores predictivos positivo o negativo (Tabla 18).

**Sensibilidad:** es la probabilidad de clasificar correctamente a un individuo enfermo, es decir, la probabilidad de que para un sujeto enfermo se obtenga en la prueba un resultado positivo. La sensibilidad es, por lo tanto, la capacidad de la prueba para detectar la enfermedad.

**Tabla 18.** Fórmulas de sensibilidad, especificidad y valores predictivos

Sensibilidad	$VP / VP+FN$
Especificidad	$VN/VN+FP$
Valor predictivo positivo	$VP/VP+FP$
Valor predictivo negativo	$VN/VN+FN$

**Especificidad:** es la probabilidad de clasificar correctamente a un individuo sano, es decir, la probabilidad de que para un sujeto sano se obtenga un resultado negativo. En otras palabras, se puede definir la especificidad como la capacidad para detectar a los sanos.

**Valor predictivo positivo:** es la probabilidad de padecer la enfermedad si se obtiene un resultado positivo en la prueba.

**Valor predictivo negativo:** es la probabilidad de que un sujeto con un resultado negativo en la prueba esté realmente sano.

¿Cuál es la probabilidad de que el paciente esté realmente enfermo (sano)?: **la influencia de la prevalencia.**

Los valores de sensibilidad y especificidad son propiedades intrínsecas de la prueba diagnóstica que no proporcionan información relevante a la hora de tomar una decisión clínica ante un determinado resultado de la prueba. Por el contrario, los valores predictivos proporcionan la probabilidad de que el paciente esté realmente enfermo o sano, y esto depende de lo frecuente sea la enfermedad para diagnosticar en la población objeto de estudio. Cuando la prevalencia es baja, un resultado negativo permitirá descartar la enfermedad con mayor seguridad, así el valor predictivo negativo será mayor. Por el contrario, un resultado positivo no permitirá confirmar el diagnóstico y se traducirá en un bajo valor predictivo positivo.<sup>5</sup> Por ejemplo, si una prueba tiene una sensibilidad y especificidad cercana al 95,5% (si la prevalencia es del 0,2%), el valor predictivo positivo sería del 30% (solo un 30% de los sujetos con un resultado positivo en la prueba estarían realmente

afectados, y un 70% no presentarían la enfermedad). Si la prevalencia fuera del 29%, la predictibilidad de una prueba positiva sería de 99%, y la proporción de falsos positivos de solo un 1%. Por lo tanto, si la prevalencia es alta, un resultado positivo tiende a confirmar la presencia de la enfermedad, mientras que si la prevalencia es baja, un resultado positivo no permitirá afirmar su existencia.<sup>5</sup>

### Aspectos éticos de la investigación clínica

En colaboración con Rosa Pace y Karin Kopitowsky

Si bien la investigación en seres humanos ha estado siempre presente en la actividad médica desde que esta se concibe como tal, sus consideraciones éticas son relativamente recientes. Hasta fines del siglo XIX, la investigación siempre fue fortuita, no diseñada: es la investigación "per accidens". Un magnífico ejemplo quirúrgico de este tipo de observación "per accidens" fue el descrito por William Beaumont, cirujano militar norteamericano, quien observó y experimentó durante tres años con una gastrostomía accidental a raíz de una herida de arma de fuego en el cuerpo de Alexis St Martin y escribió un libro *Experiments and Observation on the Gastric Juice and the Physiology of Digestion*. Por varias décadas, la constante fue utilizar como sujetos de investigación a personas de grupos vulnerables (pobres, prisioneros o niños). El punto de inflexión de la experimentación moderna surge cerca del año 1900 cuando comienza la investigación diseñada y empieza a tenerse en cuenta la voluntad del paciente. Luego de la Segunda Guerra Mundial surge el famoso código de Nuremberg, que incluye la autonomía como condición fundamental para participar en las investigaciones. En 1964, la Asociación Médica Mundial promulgó la *Declaración de Helsinki* sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, la cual se considera como el documento más importante de la ética de la investigación en seres humanos. Este incorpora por primera vez la necesidad de uso de consentimiento informado y establece que el investigador tiene obligación de asegurar el bienestar del sujeto de investigación más allá de los intereses de la ciencia o la sociedad. Define también los grupos vulnerables y los limitados para el consentimiento informado. A pesar de esto, se continuaron investigaciones no éticas (la evolución natural de la sífilis), lo que motivó la formulación del Informe Belmont, que establece los tres pilares de la ética de la investigación: la Beneficencia, la Justicia y la Autonomía. En 1990 se creó la Conferencia Internacional de Armonización de los Requerimientos Técnicos para el registro de medicación para uso en seres humanos (ICH) con el propósito de mejorar la calidad de la investigación farmacológica, armonizar las técnicas y requerimientos, evitando la repetición de estudios

locales. En 1996 se crean las Buenas Prácticas de Investigación Clínica en Seres Humanos que describen las responsabilidades y expectativas de todos los participantes en la conducción y desarrollo de un ensayo clínico, incluidos los investigadores, monitores, patrocinadores (*sponsors*) y Comités de Ética. Todos estos códigos fueron construyendo una base conceptual y legal que cada país fue adoptando y los incorporó a su ordenamiento legal. En nuestro país, la Administración Nacional de Medicamentos y Tecnología Médica (ANMAT) fue pionera en la región.

### Revisión ética de los protocolos de investigación

La investigación en seres humanos no debe ser una actividad librada al arbitrio de un profesional o grupo de profesionales, sino una actividad fuertemente "controlada". Los Estados depositan esta misión de revisión y control en los Comités de Revisión Institucional (Institutional Review Board, IRB). Estos entes se encargan de proteger la integridad y seguridad de los participantes, desde el resguardo de sus datos personales hasta de su integridad física. Su trabajo tiene dos niveles de análisis y una instancia de monitorización. El análisis metodológico es el primer paso ya que una adecuada metodología es condición necesaria de cualquier protocolo de investigación. En esta etapa se evalúa el riesgo-beneficio con una especial mirada en la no maleficencia, el costo-beneficio, el diseño adecuado, el número de la muestra, la pertinencia de la investigación, los métodos de reclutamiento, el uso de placebo, los conflictos de interés, etc. El análisis posterior es específicamente ético y se vela por la correcta información a los sujetos de investigación, proceso que se lleva adelante con lo que se denomina consentimiento informado. Esta etapa se centra en el principio de autonomía (especialmente en las poblaciones vulnerables), que implica que debe existir una exhaustiva información así como la clara especificación de que el sujeto puede retirarse del estudio cuando desee sin consecuencias para su atención médica habitual. Una función de más reciente implementación es la de monitorizar el cumplimiento de lo expresado en el protocolo. Los investigadores deben informar efectos adversos, así como comprometerse a divulgar el resultado de sus investigaciones, aun cuando el resultado fuera negativo, evitando el sesgo de publicación.

En el Hospital Italiano de Buenos Aires, desde el año 1984, estas funciones son realizadas por el Comité de Evaluación de Protocolos de Investigación (CEPI). El CEPI está acreditado por el Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires y por el Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires y cuenta además con un *FEDERAL WIDE ASSURANCE* para la protección de seres humanos en el registro de Comités ante el U. S. Department of Health and Human Services y el Office for Human Research

Protections. En la actualidad está integrado por 11 miembros (el número debe ser impar) incluyendo tres miembros externos a la Institución, 8 médicos, una bioquímica, un abogado y un lego (miembro no profesional). El CEPI sesiona durante 3 horas todas las semanas y evalúa alrededor de 250 proyectos por año, de los cuales un 70% son investigaciones sin patrocinio de la industria farmacéutica.

#### Conceptos destacados:

- La pregunta de investigación es la incertidumbre que el investigador quiere resolver. Debe ser factible, interesante, novedosa, ética y relevante (acrónimo FINER).
- Existen dos tipos de diseños: observacionales (no hay intervención) y experimentales. No siempre un tipo de diseño es mejor que otro: es la pregunta lo que define el abordaje de la investigación. En cirugía, los diseños observacio-

nales más frecuentes son los de cohorte y los de "corte transversal".

- El objetivo de la investigación clínica es inferir, a partir de los resultados de un estudio, una "verdad" en una población "blanco". Para una correcta inferencia es necesaria una "validez". La validez tiene tres amenazas: el azar, los sesgos y los confundidores.
- No cualquier asociación es causal y en muchos casos no es fácil diferenciar las verdaderas causas de los factores asociados de manera espuria o no causal.
- El error tipo I es el falso positivo y el error tipo II el falso negativo. Dado que la estadística no proporciona seguridad sino probabilidad, estos errores nunca pueden ser completamente evitados.
- Los índices de sensibilidad y especificidad son propiedades de la prueba diagnóstica. Por el contrario, los valores predictivos proporcionan la probabilidad de que el paciente esté realmente enfermo o sano, y depende de la prevalencia de la enfermedad.

## REFERENCIAS

1. Hulley SB, Cummings SR. *Designing Clinical Trials*. tercera. 2007 by Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
2. Delgado-Rodríguez M, Llorca J. Bias. *J Epidemiol Community Health*. 2004;58(8):635-41.
3. Cadeddu M, Farrokhyar F, Lewis C, Cornacchi S, Haines T, Thoma A. Users' Guide to the Surgical Literature. Understanding confidence intervals. *Can J Surg*. 2012;55(3):207-11.
4. Ciapponi A. ¿Significancia clínica o significancia estadística? Clinical significance or statistical significance? *Evidencia*. 2013;16(4):2-5.
5. Pértega Díaz S, Pita Fernández S. Cálculo de probabilidades: nociones básicas. *Cad Aten Primaria*. 2004;11:176-9.

## RESUMEN Y COMENTARIOS FINALES

*"As we know, there are known knowns; there are things we know we know. We also know there are known unknowns; that is to say we know there are some things we do not know. But there are also unknown unknowns - the ones we don't know we don't know."*

**Donald Rumsfeld**

La investigación es importante para el desarrollo intelectual, crítico y ético del cirujano. Es importante que la primera aproximación se haga durante el período de su formación. Conocer los aspectos básicos de la metodología no solo es necesario para la investigar sino para la interpretación crítica de las comunicaciones y publicaciones. Los estudios aleatorizados no son siempre necesarios ni posibles. En cirugía, su aplicación se ve más limitada que en las áreas clínicas por barreras como la preferencia del cirujano, la curva de aprendizaje, la dificultad el cegamiento, la falta de clara definición de los eventos y la dificultad de implementar el placebo. Si bien las revisiones sistemáticas representan el más alto nivel de evidencia, deben ser realizadas con las precauciones necesarias para reducir la posibilidad de sesgos. Los líderes de opinión influyen fuertemente en la

adopción de las recomendaciones y deben cumplir su rol con responsabilidad. Toda innovación debe ejecutarse con una temprana y continuada revisión por un Comisión de Revisión Institucional.

La frase de D. Rumsfeld, ex Secretario de Defensa de los Estados Unidos, describe la evolución de mi conocimiento sobre la investigación en cirugía a lo largo de los 2 años que me llevó el desarrollo de este Relato. Creo que también se adecua a lo experimentado por la mayoría de los lectores de este texto. Al comienzo, sabía que sabía algunas cosas y no sabía otras. Rápidamente me di cuenta de que no sabía que no sabía ciertas cosas: la lectura crítica y los diálogos con mis colaboradores y revisores críticos me hicieron descubrir que existían numerosos aspectos relevantes que yo desconocía. El desconocimiento sobre lo que no sabemos es lo que realmente impide mejorar. Probablemente, este texto no sea suficiente para formarse en investigación. Seguramente, una sola lectura de él sea insuficiente para comprender aspectos complejos de los cuales los cirujanos solemos estar ajenos. Sin embargo, si este Relato sirviera para que el lector reconozca la existencia y la importancia de los aspectos relacionados con

la investigación en cirugía, se vería cumplido su objetivo.

***Datos adicionales acerca de la encuesta***

La encuesta fue solicitada en forma escrita en el Congreso Argentino de Cirugía del año 2013 y en

forma electrónica utilizándose la base de la Sociedad Argentina de Coloproctología y la Asociación Argentina de Cirugía que cuenta con 7687 correos electrónicos, entre ellos los de 3580 socios activos (2943 MAAC). El despacho se efectuó en cuatro oportunidades (incluida en dos newsletters). Hasta mayo del 2014 se obtuvieron 289 respuestas.

## ÍNDICE DE LOS CONGRESOS ARGENTINOS DE CIRUGÍA

### TEMAS

#### A

Tema	Relator	Congreso
<i>Abdomen agudo en el anciano</i> .....	Humberto Faraoni	LII-1981
<i>Abdomen agudo quirúrgico</i> .....	Hugo A. García Juan C. Staltari	LXXXIII-2012
<i>Absceso subfrénico</i> .....	Oscar J. Cames	XIII-1941
<i>Acción hormonal sobre el desarrollo de la glándula mamaria y la lactancia</i> .....	E.B. del Castillo	XXV-1954
<i>Actitud del cirujano frente al enfermo crítico</i> .....	Octavio A. Gil	LXXII-2001
<i>Adelantos en el diagnóstico y tratamiento de la patología biliopancreática</i>		
<i>Biliar benigna</i> .....	Juan J. Fontana	LX-1989
<i>Pancreática benigna</i> .....	Alejandro S. Oría	LX-1989
<i>Biliopancreática maligna</i> .....	Julio A. Diez	LX-1989
<i>Adelantos en el diagnóstico y tratamiento de la patología del esófago</i> .....	José Nallar	LX-1989
<i>Adelantos en el diagnóstico y en el tratamiento quirúrgico del cáncer del recto y del ano</i> .....	Mario Benati	LXII-1991
<i>Afecciones valvulares del corazón. Tratamiento quirúrgico</i> .....	F.E. Tricerri	XXV-1954
<i>Alimentación enteral y parenteral en cirugía</i> .....	José M. Basaluzzo Juan A. De Paula	LIV-1983
<i>Alteraciones de la cicatrización y manejo de las heridas</i> .....	J.L. Ciucci	LXXIX-2008
<i>Amputaciones</i> .....	Enos P. Comolli Francisco Nocito Henry H. Kessler*	XXXIII-1962
<i>Análisis e importancia del costo beneficio en cirugía</i> .....	Frutos E. Ortíz	LXI-1990
<i>Anestesia endovenosa</i> .....	José C. Delorme	XIX-1948
<i>Anestesia peridural</i> .....	Alberto Gutiérrez	X-1938
<i>Aorta abdominal Cirugía de la</i> .....	Hugo R. Mercado	XLI-1970
<i>Aorta torácica Cirugía de la</i> .....	Mario M. J. Brea	XLI-1970
<i>Apendicitis. Complicaciones posoperatorias</i> .....	Pedro Chutro	II-1930
<i>Arteriopatías obstructivas crónicas de los miembros. Tratamiento</i> .....	Horacio A. Ferrando	XXXIV-1963
<i>Arteriopatías periféricas no oclusivas. Tratamiento</i> .....	Jorge Teme Eduardo C. Palma* E. Stanley Crawford*	XXXIV-1963
<i>Artropatías crónicas no tuberculosas de la cadera</i> .....	Julio Diez	XII-1940
<i>Artroplastias de cadera. Indicaciones técnica y resultados</i> .....	L. Petracchi	XXIV-1953
<i>Atención inicial del traumatizado grave</i> .....	Fortunato Benain Jorge Neira	LXI-1990
<i>Avances en el diagnóstico por imágenes en patología oncológica abdominal</i> .....	Oscar M. Mazza	LXXXI-2010
<i>Avances en el tratamiento del cáncer de la unión gastroesofágica</i> .....	Adolfo E. Badaloni	LXXVII-2006
<i>Avances en el tratamiento del "shock"</i> .....	Julio Baldi Miguel A. Jorge	LIII-1982

\* Por invitación

#### B

<i>Balance hidroelectrolítico en cirugía</i> .....	J. Nomaksteinsky	XXIX-1958
<i>Bocio exoftálmico</i> .....	Alfonso Ruiz Guiñazú J. Arce	I-1928
<i>Bronquiectasias en el adulto</i> .....	Manuel Balado	XX-1949
<i>Bronquiectasias en el niño</i> .....	Lázaro Langer J.M. Pelliza	XX-1949

#### C

<i>Cáncer avanzado. Tratamiento quirúrgico</i> .....	Federico R. Pilheu	XL-1969
<i>Cáncer avanzado. Radiaciones</i> .....	Oriel Alva	XL-1969

<i>Cáncer avanzado. Drogas antineoplásicas</i> .....	Roberto A. Estévez	XL-1969
<i>Cáncer de esófago</i> .....	Juan Gil Mariño	XXXV-1964
	Julio C. Sánchez Pons	
<i>Cáncer de estómago</i> .....	P. Hülskamp	LXVI-1995
<i>Cáncer de laringe</i> .....	C. Sylvestre Begnis	XXVI-1955
<i>Cáncer de laringe (Roentgenterapia)</i> .....	Luis M. Pons	XXVI-1955
	José Cataldo*	
	Jaime del Sel*	
	Pablo Haickel*	
<i>Cáncer de la mama. Estado actual del tratamiento</i> .....	A. Caviglia	II-1930
	J.C. Ahumada	
<i>Cáncer de mama</i> .....	E. P. Viacava	XXV-1954
<i>Cáncer de mama. Roentgenterapia</i> .....	Félix Leborgne	XXV-1954
<i>Cáncer de la mama. Estado actual del tratamiento</i> .....	R. Varela Chilense	XXXVII-1966
<i>Cáncer del colon sigmoideo y del recto.</i>		
<i>Tratamiento quirúrgico</i> .....	Alberto E. Laurence	XXXVI-1965
<i>Cáncer del intestino grueso (colon derecho y colon transversal)</i> .....	Oscar Copello	III-1931
<i>Cáncer del intestino grueso con exclusión del recto</i> .....	A. Ceballos	III-1931
<i>Cáncer del pulmón. Diagnóstico precoz y resultados operatorios</i> .....	Mario E. Brea	XVIII-1947
<i>Cáncer de tiroides</i> .....	Osvaldo González Aguilar	LXVIII-1997
<i>Cáncer gástrico. Diagnóstico y tratamiento</i> .....	José M. Mainetti	XXXVIII-1967
<i>Cáncer oral</i> .....	Héctor Jorge	XXXII-1961
<i>Cáncer rectal inoperable. Tratamiento</i> .....	Felipe Carranza	VIII-1936
<i>Cirugía abdominal en el paciente crítico</i> .....	Egon A. Mettler	LVIII-1987
<i>Cirugía ambulatoria</i> .....	Pedro A. Ferraina	LXII-1991
<i>Cirugía colorrectal de urgencia</i> .....	Juan C. Milanese	LVI-1985
<i>Cirugía hepatobiliar: Cuidados pre y posoperatorios</i> .....	C. Velasco Suárez	XVI-1944
<i>Cirugía laparoscópica de los órganos sólidos</i> .....	J. Merello Lardies	LXXIX-2008
	S. Horgan*	
<i>Cirugía oncológica en el paciente añoso</i> .....	Juan C. Rodríguez Otero	LXXI-2000
	Gustavo A. Sylvestre Begnis	
<i>Cirugía videoscópica</i> .....	Carlos A. Pellegrini	LXV-1994
<i>Colecistitis litiasica y alitiásica. Elección del tratamiento</i> .....	R. E. Donovan	XII-1940
<i>Colitis ulcerosa crónica. Tratamiento</i> .....	A. G. Russo	XXX-1959
<i>Colitis ulcerosa inespecífica</i> .....	Norberto Quirno	XXX-1959
	Seymour J. Gray*	
	R. J. Babini	XIV-1942
<i>Compresiones medulares no traumáticas</i> .....		
<i>Condiciones que debe reunir una institución donde se practique cirugía</i> .....	Juan V. Gurruchaga	XLVII-1976
<i>Coxa vara del adolescente</i> .....	Domingo Múscolo	XXI-1950
<b>D</b>		
<i>Diabetes en cirugía</i> .....	R. Rodríguez Villegas	V-1933
<i>Diagnóstico y tratamiento de las afecciones anales benignas</i> .....	Alfredo Graziano	LXXV-2004
<i>Diverticulosis colosigmoidea y complicaciones. Tratamiento</i> .....	A. N. Canónico	XXIII-1952
<b>E</b>		
<i>Educación médica continuada y recertificación</i> .....	Luis V. Gutiérrez	LVII-1986
<i>El cirujano rural - Eduardo Deluca</i> .....	Eduardo Deluca	LXXXI-2010
	Jorge A. Moscardi	
<i>Empiema del adulto</i> .....	V. Arnand Ugón	VII-1935
<i>Empiema en el niño</i> .....	M. Ruiz Moreno	VII-1935
<i>Endoarteritis obliterante de los miembros</i> .....	Pedro O. Bolo	VI-1934
<i>Endocrinopatías quirúrgicas</i> .....	J. Reforzo Membrives	XLVIII-1977
	J. Yoel	
	T.J. Oñate	
	E. P. Bagnati	
	E. M. Quesada	
<i>Enfermedad por reflujo gastroesofágico</i> .....	Luis F. Loviscek	LXXXV-2014
<i>Enfermedad tromboembólica venosa (cirugía)</i> .....	Rubén Siano Quirós	XLII-1971
<i>Enfermedades precancerosas del tubo digestivo</i> .....	Manuel R. Baro	LV-1984
<i>Enseñanza de la cirugía en el post-grado</i> .....	Ricardo R. Schijvarger	LXXV-2004
<i>Enseñanza de la cirugía en el pregrado</i> .....	Jorge L. Berra	XLIII-1972
<i>Enseñanza de la cirugía en el graduado. Su educación continua</i> .....	Oscar L. Aguilar	XLIII-1972
<i>Enseñanza de la cirugía para graduados. Residencias</i> .....	José Spátola	XLIII-1972
<i>Entrenamiento y evaluación del cirujano en formación</i> .....	Carlos H. Valenzuela	LXXXIV-2013
	Lucas Mc Cormack	
<i>Enteroy colopatías vasculares</i> .....	Arturo Heidenreich	L-1979

\*Por invitación

<i>Error en cirugía</i> .....	Alberto R. Ferreres	LXXX-2009
<i>Escoliosis</i> .....	L. A. González Ignacio Ponseti*	XXVIII-1957
<i>Esplenopatías quirúrgicas (con exclusión de lesiones traumáticas y quistes hidatídicos)</i> .....	Alejandro J. Pavlovsky Alfredo Pavlovsky	XXI-1950
<i>Estenosis mitral. Fisiopatogenia y clínica desde el punto de vista clínico-quirúrgico</i> .....	A.C. Taquini	XXV-1954
<i>Estenosis aórtica y mitral. Tratamiento quirúrgico</i> .....	Roberto P. Glober	XXV-1954
<i>Evolución del riesgo quirúrgico</i> .....	Daniel A. Allende	L-1979
<i>Eventración posoperatoria. Tratamiento</i> .....	Domingo S. Babini Vicente Gutiérrez	XII-1940
<b>F</b>		
<i>Fallas orgánicas múltiples por patología quirúrgica</i> .....	Eduardo Bumaschny	LXIII-1992
<i>Fisiopatología, diagnóstico y tratamiento de la carcinomatosis peritoneal</i> .....	C. Pablo Carmignani	LXXXIII-2012
<i>Fisiopatología quirúrgica del aparato digestivo</i> .....	Jorge A. Sívori Pablo F. Argibay Demetrio Cavadas Guillermo Ojea Quintana	LXXI-2000
<i>Fístulas digestivas externas abdominales</i> .....	J.B. Carpanelli	XLVI-1975
<i>Flebotrombosis y tromboflebitis</i> .....	W. Suiffet	XX-1949
<i>Fractura de codo en el niño</i> .....	J. Alfredo Ferreira	V-1933
<i>Fractura de la diáfisis femoral en el adulto. Tratamiento</i> .....	Rezende Puech E. Finochietto R. Finochietto	IV-1932
<i>Fractura de la diáfisis femoral en el niño</i> .....	M. Gamboa	IV-1932
<i>Fractura del antebrazo en el adulto</i> .....	A. F. Landívar	III-1931
<i>Fractura del antebrazo en los niños. Tratamiento</i> .....	M. Ruiz Moreno	III-1931
<i>Fractura de la pierna. Tratamiento</i> .....	E. H. Lagomarsino Antonio Caio de Amaral Alberto Croquevielle Conrado J. Rolando	XV-1943
<i>Fractura del cuello del fémur</i> .....	Lelio Zeno	VI-1934
<i>Fracturas articulares. Tratamiento operatorio</i> .....	José M. Jorge	I-1928
<i>Fracturas de la garganta del pie y su tratamiento inmediato</i> .....	E. Comejo Saravia	XI-1939
<i>Fracturas de codo en el adulto. Tratamiento</i> .....	N. Tagliavacche	V-1933
<i>Fracturas diafisarias. Tratamiento operatorio</i> .....	Artemio Zeno	I-1928
<i>Fracturas expuestas. Tratamiento</i> .....	Carlos E. Ottolenghi	XVII-1945
<i>Futuro del cirujano general y de los servicios de cirugía</i> .....	Juan J. Moirano	LXV-1994
<b>H</b>		
<i>Hemorragias digestivas altas graves</i> .....	Conrado R. Cimino	LXVII-1996
<i>Hemorragias digestivas altas graves</i> .....	Vicente P. Gutiérrez	XLIV-1973
<i>Hemorragia digestiva grave por hipertensión portal</i> .....	César A. de la Vega	XLIV-1973
<i>Hemorragias masivas gastroduodenales. Tratamiento</i> .....	Iván Goñi Moreno	XXII-1951
<i>Hepatectomías</i> .....	Juan A. Viaggio	LIV-1983
<i>Hernias diafragmáticas</i> .....	Jorge R. Defelitto J.J. Boretti	XXIX-1958
<i>Hernias hiatales</i> .....	A.J.F. Cesanelli Manuel A. Casal Juan J. Naveiro	LI-1980
<i>Hernias recidivadas inguinales y crurales</i> .....	Carlos I. Allende	XIII-1941
<i>Hernias umbilicales recidivadas</i> .....	H. Taubenschlang	XIII-1941
<i>Hidatidosis Abdominal</i> .....	Martín J. Odriozola Ricardo L. Pettinari	LXIX-1998
<i>Hipertensión arterial. Fundamentos fisiopatológicos</i> .....	E. Braun Menéndez	XIX-1948
<i>Hipertensión arterial. Tratamiento quirúrgico</i> .....	Aníbal Introzzi	XIX-1948
<i>Hipertiroidismo. Tratamiento y resultados</i> .....	José A. Caeiro José Gutiérrez Sebastián Hermeto Alberto Covarrubias Carlos Piquérez	XV-1943
<i>Hipertiroidismo. Tratamiento</i> .....	H. Perinetti	XXXIX-1968
<i>Hipertiroidismo. Tratamiento por radioyodo</i> .....	Manuel Giner	XXXIX-1968
<i>Historia de la cirugía argentina</i> .....	Eduardo N. Saad	LXXVI-2005
<i>Hombro paralítico (excluidas parálisis obstétricas)</i> .....	A. Didier O. Malvarez	XXIX-1958

I		
<i>Ileus posoperatorio</i> .....	D. del Valle	V-1933
<i>Implicancias médico-legales de la práctica quirúrgica</i> .....	Enrique M. López Avellaneda	LXXIII-2002
<i>Incumbencias de la Asociación Argentina de Cirugía en la Práctica Quirúrgica</i> .....	Héctor D. Santángelo Daniel L. Debonis Emilio J. Pollastri Jorge A. Rodríguez Martín	LXX-1999
<i>Infecciones de la mano. Tratamiento</i> .....	Alberto Baraldi	IV-1932
<i>Injurias quirúrgicas de la vía biliar</i> .....	Bartolomé Calcagno Eduardo Cassone Pablo Sonzini Astudillo	LXX-1999
<i>Invaginación intestinal en el niño. Diagnóstico y tratamiento</i> .....	Alberto Lagos García	XVIII-1947
<i>Infeción quirúrgica</i> .....	Wolfgang Lange Marcelo J. Frigerio Estéban M. Páez Ignacio Piroski	XXXII-1961
<i>Investigación científica y cirugía</i> .....	Jorge C. Raimondi Carlos A. Vaccaro	LXXXV-2014
L		
<i>Lesiones accidentales operatorias de las vías biliares y de los elementos del pedículo hepático</i> .....	Alfredo Negri	XXI-1950
<i>Lesiones quirúrgicas de las vías biliares</i> .....	Arturo E. Wilks Ricardo A. Berri	XLIX-1978
<i>Lesiones quísticas del páncreas</i> .....	C.G. Ocampo	LXXXII-2011
<i>Litiasis biliar: Complicaciones biliares posoperatorias alejadas</i> .....	A. Althabe	IV-1932
<i>Litiasis biliar: Complicaciones posoperatorias en las operaciones sobre las vías biliares</i> .....	E. Romagosa	IV-1932
<i>Litiasis de la vía biliar principal</i> .....	J. M. Allende Santiago G. Perera Fernando Magnanini Rodolfo Mazzariello	LII-1981
<i>Litiasis del colédoco. Tratamiento</i> .....	E. Blanco Acevedo P.L. Mirizzi	XI-1939
<i>Litiasis reno-ureteral</i> .....	B. Maraini	VIII-1936
<i>Los cirujanos ante la crisis financiera de la salud</i> .....	Alberto H. Cariello	LXXIV-2003
<i>Lumbociáticas rebeldes</i> .....	G. H. Dickman	XX-1949
<i>Luxación congénita de la cadera. 1° infancia</i> .....	Agustín A. Salvati	XIX-1948
<i>Luxación congénita de la cadera. 2° infancia adolescencia y adultos</i> .....	José A. Rivarola José A. Piqué*	XIX-1948
M		
<i>Mal de Pott en el niño. Estado actual del tratamiento quirúrgico</i> .....	A. Rodríguez Egaña	II-1930
<i>Mal de Pott en el adulto. Estado actual del tratamiento quirúrgico</i> .....	R.E. Pasman	II-1930
<i>Mama. Recientes avances en el diagnóstico y tratamiento de cáncer de la</i> .....	Edgardo T. L. Bernardello	LV-1984
<i>Manejo de las complicaciones más frecuentes de la cirugía abdominal</i> .....	Juan Pekolj	LXXIV-2003
<i>Manejo conservador del traumatismo abdominal</i> .....	Sergio E. Alejandro Rolando B. Montenegro	LXXVI-2005
<i>Manejo de las fistulas enterocutáneas</i> .....	S.H. Hyon	LXXXII-2011
<i>Mano. Cirugía reparadora de las secuelas de algunas lesiones de tendones y nervios</i> .....	Eduardo Zancoli	XLI-1970
<i>Megaesófago. Tratamiento quirúrgico</i> .....	R.C. Ferrari	XXXIII-1952
<i>Mioma uterino. Tratamiento</i> .....	P. de Mattos Barretto	III-1931
<i>Mioma uterino. Complicaciones</i> .....	A. J. Bengolea	III-1931
<i>Megacolon en el adulto</i> .....	S. Marino	III-1931
<i>Megacolon en el niño</i> .....	E. J. Chambouleyron Horacio Aja Espil	XXXVII-1966
O		
<i>Oclusión intestinal aguda. Tratamiento</i> .....	Domingo Prat	V-1933

\*Por invitación

<i>Osteomielitis aguda y crónica en el niño. Tratamiento</i> .....	Guillermo Allende	VII-1935
<i>Osteomielitis aguda y crónica en el adulto. Tratamiento</i> .....	P. Jáuregui	VII-1935
<i>Obstrucción intestinal aguda</i> .....	Julio V. Uriburu	XXXI-1960
<i>Obstrucción intestinal en el niño</i> .....	José E. Rivarola*	XXXI-1960
<i>Organización y funcionamiento de un Departamento de Cirugía</i> .....	Eduardo R. Trigo	XLV-1974
<i>Organización, funciones y gerenciamiento de un Servicio Quirúrgico</i> .....	Miguel A. Statti	LXXVIII-2007
<b>P</b>		
<i>Pancreatitis aguda. Etiopatogenia y fisiopatología</i> .....	C.A. Sosa Gallardo	XLVI-1975
<i>Pancreatitis aguda. Consideraciones clínicas y terapéuticas</i> .....	O. F. Longo	XLVI-1975
<i>Pancreatitis aguda. Etiología. Patogenia</i> .....	W. Tejerina Fotheringham	XIV-1942
<i>Pancreatitis aguda. Diagnóstico y tratamiento</i> .....	A. J. Pavlovsky	XIV-1942
<i>Pancreatitis crónica</i> .....	Clemente J. Morel	XXXIII-1962
	L. Leger*	
	G. L. Nardi*	
<i>Parálisis infantil. Secuelas en miembros inferiores</i> .....	Rodolfo A. Rivarola	I-1928
<i>Parálisis obstétrica</i> .....	O. Malvárez	XXIX-1958
<i>Patología anorrectal quirúrgica no maligna en el adulto</i> .....	Roberto A. Gárriz	XL-1969
<i>Patología anorrectal quirúrgica no maligna en el niño</i> .....	Sebastián A. Rosasco Palau	XL-1969
<i>Peritonitis</i> .....	Narciso Hernández	XLVIII-1977
<i>Peritonitis</i> .....	Luis Gramática	LIX-1988
<i>Pie plano (en el niño)</i> .....	Víctor Ruiz Moreno	XXVI-1955
<i>Pie plano (en el adulto)</i> .....	José Manuel del Sel	XXVI-1955
<i>Pie varo equino congénito. Tratamiento</i> .....	M. R. Llambías	XXVII-1956
<i>Precáncer del recto y tratamiento quirúrgico del cáncer de recto</i> .....	G. Zorraquín	VIII-1936
<i>Prolapso genital en la mujer. Tratamiento</i> .....	E. Nicholson	XVI-1944
<i>Procedimientos invasivos no quirúrgicos en patología abdominal aguda</i> .....	Juan E. Alvarez Rodríguez	XLVI-1995
<i>Procedimientos paliativos en las neoplasias biliopancreáticas</i> .....	Mariano E. Giménez	
	Carlos E. Castilla	LXXVIII-2007
<b>Q</b>		
<i>Quemaduras. Secuelas</i> .....	Lelio Zeno	XVII-1945
<i>Quemaduras. Tratamiento</i> .....	José M. Delrío	XVII-1945
<i>Quimioterapia en cirugía</i> .....	A. A. Covaro	XV-1943
<i>Quiste hidatídico del hígado y sus complicaciones. Tratamiento</i> .....	J.C. Casiraghi	XXX-1959
	J.E. Cendan Alfonso*	
<i>Quistes hidatídicos del pulmón. Tratamiento</i> .....	O. Ivanishevich	X-1938
<b>R</b>		
<i>Raquianestesia</i> .....	A. V. Sacco	X-1938
	L. Vargas Salcedo	
<i>Reintervenciones de urgencia en cirugía abdominal</i>		
<i>Complicaciones mecánicas</i> .....	Francisco Loyúdice	XXXV-1964
<i>Complicaciones inflamatorias</i> .....	Jorge Sánchez Zinny	XXXV-1964
<i>Complicaciones hemorrágicas</i> .....	Juan A. Sugasti	XXXV-1964
<i>Relación ente la calidad de vida del cirujano y su actuación profesional</i> Jorge L. Manrique		LXXVII-2006
<i>Resecciones oncológicas. Magnitud de las</i>		
<i>Introducción</i> .....	Manuel Riveros	XLV-1974
<i>Cabeza y cuello</i> .....	Víctor E. Argonz	XLV-1974
<i>Tórax</i> .....	Eduardo Schieppatti	XLV-1974
<i>Tubo digestivo abdominal</i> .....	Jorge A. Ferreira	XLV-1974
<i>Ginecología</i> .....	Leoncio A. Arrighi	XLV-1974
<i>Mama</i> .....	Enrique N. Centeno	XLV-1974
<i>Sarcomas de las partes blandas del tronco y extremidades en el adulto</i> .....	José J. Terz y	
	H. Pablo Curutchet	XLV-1974
<i>Responsabilidad ética y jurídica del cirujano</i> .....	Florentino A. Sanguinetti	LIX-1988
<i>Responsabilidad ética y jurídica de las Instituciones</i> .....	Alfredo Martínez Marull	LIX-1988

\*Por invitación

## S

<i>Secuelas de fracturas de la epífisis femoral superior.</i>		
<i>Tratamiento</i> .....	José A. Piqué	XXXII-1961
<i>Secuelas de la cirugía gastroduodenal</i> .....	Jorge H. Deschamps	LIII-1962
	Aldo O. F. de Paula	
<i>Seguridad en el quirófano</i> .....	Juan C. Cafasso	LXIII-1992
<i>Sepsis y cirugía</i> .....	Enrique J. Libonatti	XLIX-1978
	Enrique M. Beveraggi	
	Roberto Padrón	
<i>Seudoartrosis. Tratamiento</i> .....	Oscar R. Maróttoli	XVIII-1947
«Shock» quirúrgico .....	Jorge Manrique	XXXIII-1962
	Enrique Acevedo Davenport*	
	Roberto Padrón	
<i>SIDA y cirugía</i> .....	Dardo M. Chiesa	LXIV-1993
<i>Síndrome cervicobraquial</i> .....	G.F. Cottini	XXVIII-1957
	J. C. Christensen	
<i>Síndrome poscolecistectomía</i> .....	Miguel A. Figueroa	XXXVI-1965
<i>Suficiencia hepática en la cirugía de las vías biliares e hígado</i> .....	O.F. Mazzini	IX-1937
<i>Sulfamidoterapia. Conceptos biológicos</i> .....	Carlos A. Correas	IX-1937
<i>Supuraciones no tuberculosas del pulmón</i> .....	H. García Lagos	VI-1934
<i>Supuraciones pulmonares no tuberculosas. Tratamiento quirúrgico</i> .....	A. Ceballos	VI-1934

## T

<i>Terapia intensiva. Organización y funcionamiento</i> .....	Gerardo A. Lorenzino	XLIV-1973
<i>Tórax agudo quirúrgico no traumático</i> .....	Carlos E. Rubianes	
<i>Tórax agudo quirúrgico no traumático. Fisiopatología</i> .....	Oscar A. Vaccarezza	XXXVIII-1967
<i>Tórax agudo traumático</i> .....	Aquiles J. Roncoroni	XXXVIII-1967
	Miguel A. Gómez	LIII-1982
	Edgardo E. Rhodius	
<i>Tratamientos craneanos y sus secuelas. Tratamiento</i> .....	M. Balado	VII-1935
	J. Arce	
	Oswaldo Loudet	
<i>Tratamiento de las metástasis hepáticas</i> .....	Eduardo de Santibañes	LXIV-1993
<i>Tratamiento de los defectos de la pared abdominal</i> .....	Claudio Brandi	LXXX-2009
<i>Tratamiento multidisciplinario del dolor.</i>		
<i>Indicaciones y resultados</i> .....	Oreste L. Ceraso	LVIII-1987
<i>Tratamiento multimodal del cáncer de recto</i> .....	Nicolás A. Rotholtz	LXXXIV-2013
<i>Tratamiento quirúrgico de las complicaciones de la pancreatitis aguda</i> .....	Luis A. Chiappeta Porras	LXXII-2001
<i>Tratamiento quirúrgico de las esofagopatías benignas</i> .....	Juan C. Olaciregui	XLIII-1972
<i>Tratamiento quirúrgico paliativo del cáncer de tubo digestivo abdominal</i> .....	Oswaldo H. Mammoni	LVII-1986
<i>Traumatismos del abdomen</i> .....	Antonio Couceiro	XLVII-1976
<i>Traumatismos de abdomen y pelvis</i> .....	Ernesto Katz	
<i>Traumatismos de abdomen y pelvis</i> .....	Francisco Florez Nicolini	LXVII-1996
	Eduardo A. Casaretto	
<i>Traumatismos de la mano. Tratamiento</i> .....	J.E. Valls	XXIII-1952
<i>Traumatismos de las manos y de los dedos.</i>		
<i>Secuelas</i> .....	I. Gebauer W.	XXIII-1952
	Guy Pulvertaft*	
<i>Traumatismos de meniscos, ligamentos cruzados y laterales de la rodilla</i> .....	José Valls	XIII-1941
<i>Traumatismo en la columna vertebral</i> .....	Marcelo Fitte	IX-1937
<i>Traumatismo en la columna vertebral.</i>		
<i>Lesiones medulocerebrales</i> .....	A. F. Camaüer	IX-1937
<i>Traumatismos del carpo. Tratamiento</i> .....	J. A. Sgrosso	XVI-1944
<i>Traumatismos del hombro. Secuelas</i> .....	Rodolfo Ferré	XXII-1951
	Jorge Briones	
	Ricardo Caritat	
<i>Traumatismos del riñón</i> .....	Enrique Castaño	XVII-1945
	A. Trabucco	
<i>Traumatismos graves combinados en los accidentes de carreteras</i> .....	Héctor Dal Lago	XXXI-1960
<i>Traumatismos graves combinados en los accidentes de carretera.</i>		
<i>Lesiones torácicas y abdominales</i> .....	Raúl Velasco	XXXI-1960

<i>Traumatismos graves combinados en los accidentes de carretera. Quemaduras</i> .....	Fortunato Benain	XXXI-1960
<i>Traumatismos graves combinados en los accidentes de carretera. Sistema nervioso</i> .....	Salvador Viale	XXXI-1960
<i>Traumatismos torácicos</i> .....	O. Vaccarezza	XIV-1942
<i>Tuberculosis genital. Fisioterapia</i> .....	J. L. Molinari*	VIII-1936
<i>Tuberculosis genital en la mujer. Tratamiento</i> .....	B. Galíndez	VIII-1936
<i>Tuberculosis genital en el hombre. Tratamiento</i> .....	L.A. Surraco	VIII-1936
<i>Tuberculosis osteoarticular en el niño</i> .....	Guillermo Allende	XXV-1954
<i>Tuberculosis osteoarticular en el adulto</i> .....	I. Castillo Odena	XXV-1954
<i>Tuberculosis pulmonar. Tratamiento quirúrgico</i> .....	A. N. Bracco	XXVII-1956
	A. A. Santas	
<i>Tumores de parótida</i> .....	K. Herrero Ducloux	XXVII-1956
<i>Tumores del intestino delgado y del mesenterio</i> .....	S. Gorostiague	XXVIII-1957
<i>Tumores del intestino delgado y del mesenterio. Anatomía patológica</i> .....	Andrés Bianchi	XXVIII-1957
<i>Tumores del intestino delgado y del mesenterio. Radiología</i> .....	Jorge Lavisce	XXVIII-1957
<i>Tumores del mediastino</i> .....	José L. Martínez	XXXI-1960
	Luis D. Podestá	
<i>Tumores del páncreas</i> .....	J. Moroni	XXXIX-1968
<i>Tumores endocrinos del aparato digestivo</i> .....	Enrique A. Sívori	XVI-1985
<i>Tumores malignos de los huesos. Anatomía patológica</i> .....	F. Schajowicz	XXX-1959
<i>Tumores malignos de los huesos. Cirugía</i> .....	F. Oleaga Alarcón	XXX-1959
<i>Tumores malignos de los huesos. Radioterapia</i> .....	A. Lemos Ibáñez	XXX-1959
<i>Tumores malignos de tiroides</i> .....	F.J. Manfredi	XXIV-1953
	Warren H. Cole*	
<i>Tumores malignos primitivos de los huesos. Clasificación y diagnóstico anatomopatológico</i> .....	Brachetto Brian	X-1938
<i>Tumores malignos primitivos de los huesos. Diagnóstico</i> .....	Oscar Copello	X-1938
<i>Tumores malignos primitivos de los huesos. Diagnóstico radiológico</i> .....	José Guardado	X-1938
<i>Tumores retroperitoneales</i> .....	Carlos A. Apestegui	LXIX-1998
<i>Tumores retroperitoneales con exclusión de los renales</i> .....	J. Michans	XXIV-1953

\* Por invitación.

## U

<i>Úlcera de duodeno. Tratamiento</i> .....	Benedicto Montenegro	IX-1937
	Oscar Gómez	
<i>Úlcera gástrica. Tratamiento</i> .....	Roberto Solé	II-1930
<i>Úlcera gástrica. Estado actual del tratamiento quirúrgico</i> .....	Adolfo M. Rey	XXXIV-1963
<i>Úlcera gastroduodenal. Estado actual del tratamiento médico</i> .....	M. M. Ramos Mejía	XXXIV-1963
	Eliseo Otaiza Molina*	
<i>Úlcera péptica posoperatoria</i> .....	F. E. Christmann	XXII-1951
	Emico Branco Ribeiro	
	Manuel Martínez M.	
	N. Foster Montgomery	
	Juan Carlos de Chiara	

## V

<i>Vagotomía en el tratamiento de la úlcera duodenal</i> .....	Horacio Achával Ayerza	XLII-1971
<i>Valor del mapeo linfático en la cirugía oncológica</i> .....	Jorge E. Falco	LXXIII-2002
	Norberto A. Mezzadri	
	Manuel A. Montesinos	
<i>Várices del miembro inferior: Tratamiento</i> .....	Eduardo L. Vila	XI-1939
<i>Várices de los miembros inferiores. Complejo cutáneo</i> .....	J. J. Puente	XI-1939
<i>Vías de abordaje al abdomen superior</i> .....	Diego E. Zavaleta	XXVI-1955
<i>Videolaparoscopia en el abdomen agudo</i> .....	Jorge A. Ortíz	LXVIII-1997

\* Por invitación

## RELATORES

## A

Acevedo Davenport* E.- Shock quirúrgico .....	XXXIII-1962
Achával Ayerza H. - Vagotomía en el tratamiento de la úlcera duodenal .....	XLII-1971
Aguilar O.L. - Enseñanza de la cirugía en el graduado. Su educación continua .....	XLIII-1972
Ahumada J. C.- Cáncer de mama .....	II-1930
Aja Espil H.- Megacolon del niño .....	XXVII-1966
Alejandro Sergio E - Manejo conservador del traumatismo abdominal.....	LXXVI-2005
Alva Oriol.- Cáncer avanzado. Radiaciones .....	XL-1969
Alvarez Rodríguez Juan E.- Procedimientos invasivos no quirúrgicos en patología abdominal aguda .....	LXVI-1995
Althabe A.- Litiasis biliar. Complicaciones posoperatorias alejadas .....	IV-1932
Allende C.I.- Hernias recidivadas inguinales y crurales .....	XIII-1941
Allende D.A.- Evaluación del riesgo quirúrgico. Parte general .....	L-1979
Allende G.- Osteomielitis agudas y crónica .....	VII-1935
Allende G.- Tuberculosis osteoarticular en el niño .....	XXV-1954
Allende J.M.- Litiasis biliar. Complicaciones posoperatorias .....	IV-1932
Apestegui C.A.-Tumores Retroperitoneales.....	LXIX-1998
Armand A.C. de- Fractura de la pierna. Tratamiento.....	XV-1943
Arce J.- Bocio exoftálmico .....	I-1928
Arce J.- Traumatismos craneanos y sus secuelas. Tratamiento .....	VII-1935
Argibay P.F.- Fisiopatología quirúrgica del aparato digestivo .....	LXXI-2000
Argonz V.E.- Magnitud de las resecciones oncológicas. Cabeza y cuello.....	XLV-1974
Armand Ugon V.- Empiema del adulto.....	VII-1935
Arrighi L.A.- Magnitud de las resecciones oncológicas. Ginecología.....	XLV-1974

\* Por invitación

## B

Babini D.S.- Evaluación del riesgo quirúrgico. Cirugía Torácica.....	L-1979
Babini R.J.- Compresiones medulares no traumáticas .....	XIV-1942
Badaloni A.E.- Avances en el tratamiento del cáncer de la unión gastroesofágica.....	LXXVII-2006
Bagnati E.P.- Endocrinopatías quirúrgicas.....	XLVIII-1977
Balado M.- Bocio exoftálmico. Cáncer de esófago .....	I-1928
Balado M.- Traumatismos craneanos y sus secuelas. Tratamiento .....	VII-1935
Baldi J.- Avances en el tratamiento del Shock.....	LIII-1982
Baraldi A.- Infecciones de la mano .....	IV-1932
Baro M.R.- Enfermedades precancerosas del tubo digestivo .....	LV-1984
Basaluzzo J.M.- Alimentación enteral y parenteral en cirugía .....	LIV-1983
Benáin F.- Atención inicial del traumatizado grave.....	LXI-1990
Benáin F.- Traumatismos graves combinados en los accidentes de carretera. Quemaduras .....	XXXI-1960
Benati M.- Adelantos en el diagnóstico y en el tratamiento quirúrgico del cáncer del recto y ano.....	LXII-1991
Bengolea A.J.- Mioma uterino.....	III-1931
Bermúdez O.- Hemorragias masivas gastroduodenales. Tratamiento .....	XXII-1951
Bernardello E.T.L.- Recientes avances en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de la mama.....	LV-1984
Berra J.L.- Enseñanza de la cirugía en el pregrado .....	XLIII-1972
Berri R.A.- Lesiones quirúrgicas de las vías biliares .....	XLIX-1978
Beveraggi E.M.- Sepsis y cirugía - Aspectos clínicos .....	XLIX-1978
Bianchi A.- Tumores del intestino delgado y del mesenterio. Anatomía patológica .....	XXVIII-1957
Blanco Acevedo E.- Litiasis del colédoco .....	XI-1939
Bolo P.O.- Endoarteritis obliterante de los miembros.....	VI-1934
Boretti J.J.- Hernias diafragmáticas.....	XXIX-1958
Bracco A.N.- Tratamiento quirúrgico de la tuberculosis pulmonar .....	XXVII-1956
Brachetto Brian D.- Tumores malignos primitivos de los huesos. Clasificación y diagnóstico anatomopatológico .....	X-1938
Branco Ribeiro Enrico.- Úlcera péptica posoperatoria .....	XXII-1951
Brandi C.- Tratamiento de los defectos de la pared abdominal .....	LXXX-2009
Braun Menéndez E.- Hipertensión arterial. Fundamentos fisiopatológicos.....	XIX-1948
Brea Mario M.- Cáncer de pulmón. Diagnóstico precoz y resultados operatorios .....	XVII-1947
Brea Mario M.- Aorta torácica cirugía de la .....	XLI-1970
Briones J.- Traumatismos del hombro. Secuelas .....	XXII-1951
Bumaschny E.- Fallas orgánicas múltiples por patología quirúrgica .....	LXIII-1992

## C

<i>Caeiro J.A.- Hipertiroidismo</i> .....	XV-1943
<i>Cafasso J.C.- Seguridad en el quirófano</i> .....	LXIII-1992
<i>Calcagno B.- Infecciones de la mano</i> .....	IV-1932
<i>Camaüer A.- Traumatismos de columna vertebral. Lesiones medulocencefálicas</i> .....	IX-1937
<i>Cames O.- Absceso subfrénico</i> .....	XIII-1941
<i>Canónico A.N.- Diverticulosis colosigmoidea y complicaciones. Tratamiento</i> .....	XXIII-1952
<i>Caritat R.- Traumatismo del hombro. Secuelas</i> .....	XXII-1951
<i>Carpanelli J.B.- Fistulas digestivas externas abdominales</i> .....	XLVI-1975
<i>Cariello A.H.- El cirujano frente a la crisis financiera de la salud</i> .....	LXXIV-2003
<i>Carmignani C.P.- Fisiopatología, diagnóstico y tratamiento de la carcinomatosis peritoneal</i> .....	LXXXIII-2012
<i>Carranza F.- Cáncer del recto inoperable</i> .....	VIII-1936
<i>Casal M.A.- Hernias hiales</i> .....	LI-1980
<i>Casaretto E.A.- Traumatismos de Abdomen y Pelvis</i> .....	LXVII-1996
<i>Casiraghi J.C.-Quiste hidatídico y sus complicaciones. Tratamiento</i> .....	XXX-1959
<i>Cassone E.- Injurias quirúrgicas de la vía biliar</i> .....	LXX-1999
<i>Castilla C.E.- Procedimientos paliativos en las neoplasias biliopancreáticas</i> .....	LXXVIII-2007
<i>Castañó E.- Traumatismos del riñón</i> .....	XVII-1945
<i>Castillo Odena I.- Tuberculosis osteoarticular en el adulto</i> .....	XXV-1954
<i>Cavadas D.- Fisiopatología quirúrgica del aparato digestivo</i> .....	LXXI-2000
<i>Cataldo J.*- Cáncer de laringe (Roentgenterapia)</i> .....	XXVI-1955
<i>Caviglia A.- Cáncer de mama</i> .....	II-1930
<i>Ceballos A.- Cáncer de intestino grueso (recto excluido)</i> .....	III-1931
<i>Ceballos A.- Supuraciones pulmonares no tuberculosas</i> .....	VI-1934
<i>Centeno E.N.- Magnitud de las resecciones oncológicas. Mama</i> .....	XLV-1974
<i>Cendan Alfonso J.E.*- Quiste Hidatídico del Hígado y sus complicaciones. Tratamiento</i> .....	XXX-1959
<i>Ceraso O.L. - Tratamiento multidisciplinario del dolor. Indicaciones y resultados</i> .....	LVIII-1987
<i>Cesanelli A.J.- Hernias diafragmáticas</i> .....	XXIX-1958
<i>Cimino C.- Hemorragias digestivas altas graves</i> .....	LXVII-1996
<i>Giucci J.L. - Alteraciones de la cicatrización y manejo de las heridas</i> .....	LXXIX-2008
<i>Comolli E.P.- Amputaciones</i> .....	XXXIII-1962
<i>Copello O.- Cáncer de colon derecho y transversal</i> .....	III-1931
<i>Copello O.- Tumores malignos primitivos de los huesos. Diagnóstico clínico</i> .....	X-1938
<i>Cornejo Saravia E.- Fracturas de la garganta del pie</i> .....	XI-1939
<i>Correas C.A.- Sulfamidoterapia. Concepto biológico</i> .....	XXVIII-1957
<i>Cottini G.F.- Síndrome cervicobraquial</i> .....	XV-1937
<i>Couceiro A.- Traumatismos del abdomen</i> .....	XLVII-1976
<i>Covaro A. A.- Quimioterapia en cirugía</i> .....	XV-1943
<i>Covarrubias A.- Hipertiroidismo. Tratamiento</i> .....	XV-1943
<i>Croquevielle A.- Fractura de la pierna</i> .....	XV-1943
<i>Curutchet H.P.- Magnitud de las resecciones oncológicas. Sarcomas de las partes blandas del tronco y extremidades en el adulto</i> .....	XLV-1974

\* Por invitación

## CH

<i>Chambouleyron E.J.- Megacolon en el adulto</i> .....	XXXVII-1966
<i>Chiappetta Porras L.A.-Tratamiento quirúrgico de las complicaciones de la pancreatitis aguda</i> .....	LXXII-2001
<i>Chiara Juan C. de - Ulcera péptica posoperatoria</i> .....	XXII-1951
<i>Chiesa D. M.- Sida y cirugía</i> .....	LXIV-1993
<i>Christensen J.C.- Síndrome cervicobraquial</i> .....	XXVIII-1957
<i>Christmann F.E.- Ulcera péptica posoperatoria. Tratamiento</i> .....	XXII-1951
<i>Chutro P.- Apendicitis. Complicaciones posoperatorias</i> .....	II-1930

## D

<i>Dal Lago H.- Traumatismos graves combinados en los accidentes de carretera</i> .....	XXXI-1960
<i>Debonis D.L.- Incumbencias de la Asociación Argentina de Cirugía en la Práctica Quirúrgica</i> .....	LXX-1999
<i>De la Vega C.A.- Hemorragia digestiva grave por hipertensión portal</i> .....	XLIV-1973
<i>Defelitto J.R.- Hepatectomías</i> .....	LIV-1983
<i>Del Castillo E.B.- Acción hormonal sobre el desarrollo de la glándula mamaria y la lactancia</i> .....	XXV-1954
<i>Delorme J.C.- Anestesia endovenosa</i> .....	XIX-1948
<i>Deluca E.- El cirujano rural</i> .....	LXXXI-2010
<i>Delrio J.M.- Quemaduras. Tratamiento</i> .....	XVII-1945
<i>Del Sel J.- Cáncer de laringe (Roentgenterapia)</i> .....	XXVI-1955
<i>Del Sel J. M.- Pie plano en el adulto</i> .....	XXVI-1955
<i>Del Valle D.- Ileus posoperatorio</i> .....	V-1933
<i>De Paula A.O.F.- Secuelas de la cirugía gastroduodenal</i> .....	LIII-1982

De Paula J.A.- Alimentación enteral y parenteral en cirugía .....	LIV-1983
de Santibañes E.- Tratamiento de las metástasis hepáticas.....	LXIV-1993
Deschamps J.H. - Secuelas de la cirugía gastroduodenal .....	LIII-1982
Dickman G.H.- Lumbociáticas rebeldes .....	XX-1949
Didier A.- Hombro paralítico (excluidas parálisis obstétricas).....	XXIX-1958
Diez J.- Artropatías crónicas no tuberculosas de la cadera.....	XII-1940
Diez J.A.- Adelantos en el diagnóstico y tratamiento de la patología biliopancreática maligna.....	LX-1989
Donovan R.- Colecistitis: litiásica y alitiásica.....	XII-1940

## E

Estévez R.A.- Cáncer avanzado. Drogas antineoplásicas.....	XL-1969
--	---------

## F

Falco J.E.- Valor del mapeo linfático en la cirugía oncológica.....	LXXIII-2002
Faraoni H.- Abdomen agudo en el anciano.....	LII-1981
Ferraina P.A.- Cirugía ambulatoria.....	LXII-1991
Ferrando H.A.- Arteriopatías obstructivas crónicas de los miembros. Tratamiento .....	XXXIV-1963
Ferrari, R.C.- Megaesófago. Tratamiento quirúrgico.....	XXIII-1952
Ferré R.L.- Traumatismo del hombro. Secuelas.....	XXII-1951
Ferreira J.A.- Flebotrombosis y tromboflebitis .....	XX-1949
Ferreira J.A.- Magnitud de las resecciones oncológicas. Tubo digestivo abdominal .....	XLV-1974
Ferreses r.A.- Error en cirugía.....	LXXX-2009
Figueroa M.A.- Síndrome poscolecistectomía .....	XXXVI-1965
Finochietto E.- Fractura de diáfisis femoral (adultos) .....	IV-1932
Finochietto R.- Fractura de diáfisis femoral (adultos) .....	IV-1932
Fitte M.- Traumatismos de columna vertebral.....	IX-1937
Florez Nicolini F.- Traumatismos de Abdomen y Pelvis.....	LXVII-1996
Fontana J.J.- Adelantos en el diagnóstico y tratamiento de la patología biliopancreática. Biliar benigna .....	LX-1989
Foster Montgomery W.- Ulcera péptica posoperatoria .....	XXII-1952
Frigerio M.J.- Infección quirúrgica.....	XXXII-1961

## G

Galíndez B.- Tuberculosis genital de la mujer .....	VIII-1936
Gamboa M.- Fractura de diáfisis femoral en el niño .....	IV-1932
García H.A.- Abdomen agudo quirúrgico .....	LXXXIII-2012
García Lagos H.- Supuraciones no tuberculosas del pulmón.....	VI-1934
Garriz R.A.- Patología anorrectal quirúrgica no maligna en el adulto .....	XL-1969
Gebauer W.T.- Traumatismos de la mano y de los dedos. Secuelas .....	XXIII-1952
Gil O.A.- Actitud del cirujano frente al enfermo crítico .....	LXXII-2001
Gil Mariño J.- Cáncer de esófago .....	XXXV-1964
Giménez M.E.- Procedimientos paliativos en las neoplasias biliopancreáticas .....	LXXVIII-2007
Giner M.- Hipertiroidismo. Tratamiento por radiyodo .....	XXXIX-1968
Gómez M.A.- Tórax agudo traumático .....	LIII-1982
Gómez O.- Ulcera de duodeno. Tratamiento.....	IX-1937
González L.A.- Escoliosis.....	XXVIII-1957
González Aguilar O.-Cáncer de Tiroides .....	LXVIII-1997
Goñi Moreno I.- Hemorragias masivas gastroduodenales. Tratamiento.....	XXII-1951
Gorostiague S.- Tumores del intestino delgado y mesenterio .....	XXVIII-1957
Graziano A. - Diagnóstico y tratamiento de las afecciones anales benignas.....	LXXV-2004
Gramática L.- Peritonitis .....	LIX-1988
Gray Seymour J.* - Colitis ulcerosa .....	XXX-1959
Guardado J.- Tumores malignos primitivos de los huesos. Radioterapia .....	X-1938
Gurruchaga J.V.- Condiciones que debe reunir una institución donde se practica cirugía.....	XLVII-1976
Gutiérrez A.- Anestesia peridural .....	X-1938
Gutiérrez J.- Hipertiroidismo. Radioterapia .....	XV-1943
Gutiérrez L.V.- Educación médica continuada y recertificación .....	LVII-1986
Gutiérrez V.- Eventración posoperatoria. Tratamiento.....	XII-1940
Gutiérrez V.P.- Hemorragias digestivas altas graves .....	XLIV-1973

\*Por invitación

## H

Haickel P.* - Cáncer de laringe (Roentgenterapia).....	XXVI-1955
Heidenreich A.- Enteroy colopatías vasculares.....	L-1979

\*Por invitación

<i>Hermeto S.- Hipertiroidismo. Tratamiento</i> .....	XV-1943
<i>Hernández N.- Peritonitis</i> .....	XLVIII-1977
<i>Herrero Ducloux K.- Tumores de parótida</i> .....	XXVII-1956
<i>Hyon S.H.- Manejo de las fístulas enterocutáneas</i> .....	LXXXII-2011
<i>Horgan S.- Cirugía laparoscópica de los órganos sólidos</i> .....	LXXIX-2008
<i>Hülskamp P.- Cáncer de estómago</i> .....	LXVI-1995

## I

<i>Introzzi A.S.- Hipertensión arterial. Tratamiento quirúrgico</i> .....	XIX-1948
<i>Ivanishevich O.- Quistes hidatídicos de pulmón. Tratamiento</i> .....	X-1938

## J

<i>Jáuregui P.- Osteomielitis aguda y crónica en el adulto. Tratamiento</i> .....	VII-1935
<i>Jorge H.- Cáncer oral</i> .....	XXXII-1961
<i>Jorge J.M.- Fracturas articulares. Tratamiento operatorio</i> .....	I-1928
<i>Jorge M.A.- Avances en el tratamiento del "shock"</i> .....	LIII-1982

## K

<i>Katz E.- Traumatismos del abdomen</i> .....	XLVII-1976
<i>Kessler Henry H.*- Amputaciones</i> .....	XXXIII-1962

\*Por invitación

## L

<i>Lagomarsino E.H.- Fractura de la pierna</i> .....	XV-1943
<i>Lagos García A.- Invaginación intestinal en el niño. Diagnóstico y tratamiento</i> .....	XVIII-1947
<i>Landívar A.- Fractura del antebrazo en el adulto</i> .....	III-1931
<i>Lange W.G.- Infección quirúrgica</i> .....	XXXII-1961
<i>Langer L.- Bronquiectasias en el adulto</i> .....	XX-1949
<i>Laurence A.E.- Cáncer de colon sigmoideo y del recto. Tratamiento quirúrgico</i> .....	XXXVI-1965
<i>Lavisce J.- Tumores del intestino delgado y del mesenterio. Radiología</i> .....	XVIII-1957
<i>Leborgne F.* - Cáncer de mama. Roentgenterapia</i> .....	XXV-1954
<i>Leger L.* - Pancreatitis Crónica</i> .....	XXXIII-1962
<i>Lemos Ibañez A.- Tumores malignos de los huesos. Radioterapia</i> .....	XXX-1959
<i>Libonatti E.J.- Sepsis y cirugía. Bacteriología y parte general</i> .....	XLIX-1978
<i>Longo O.F.- Pancreatitis aguda</i> .....	XLVI-1975
<i>López Avellaneda E.M.- Implicancias médico-legales de la práctica quirúrgica</i> .....	LXXIII-2002
<i>Lorenzino C.A.- Terapia intensiva. Organización y funcionamiento</i> .....	XLIV-1973
<i>Loudet O.- Traumatismos craneanos secuelas psíquicas y problemas médico-legales</i> .....	VII-1935
<i>Loviscek Luis F.- Enfermedad por reflujo gastroesofágico</i> .....	LXXXV-2014
<i>Loyúdice F.- Reintervenciones de urgencias en cirugía abdominal. Complicaciones mecánicas</i> .....	XXXV-1964

\*Por invitación

## LL

<i>Llambías M.R.- Pie varo equino congénito</i> .....	XXVII-1956
---	------------

## M

<i>Magnanini F.- Litiasis de la vía biliar principal</i> .....	LII-1981
<i>Mainetti J.M.- Cáncer gástrico. Diagnóstico y tratamiento</i> .....	XXXVIII-1967
<i>Malvárez O.- Parálisis obstétrica</i> .....	XXIX-1958
<i>Mammoni O.H.- Tratamiento quirúrgico paliativo del cáncer del tubo digestivo</i> .....	LVII-1986
<i>Manfredi F.J.- Tumores malignos de tiroides</i> .....	XXIV-1953
<i>Manrique J.- "Shock" quirúrgico</i> .....	XXXIII-1962
<i>Manrique J.L.- Relación entre la calidad de vida del cirujano y su actuación profesional</i> .....	LXXVII-2006
<i>Maraini B.- Litiasis reno-ureteral</i> .....	VIII-1936
<i>Marino S.- Mioma uterino. Complicaciones</i> .....	III-1931
<i>Maróttoli O.R.- Pseudoartrosis. Tratamiento</i> .....	XVIII-1947
<i>Martínez J.L.- Tumores del mediastino</i> .....	XXXI-1960
<i>Martínez Marull A.- Responsabilidad ética y jurídica del cirujano y de las instituciones</i> .....	LIX-1988
<i>Martínez M.M.- Úlcera péptica posoperatoria</i> .....	XXII-1951
<i>Maturana G.- Hemorragias masivas gastroduodenales. Tratamiento</i> .....	XXII-1951
<i>Mattos Barretto P. de- Megaesófago. Tratamiento</i> .....	XXIII-1952

Mazza O.M. Avances en el diagnóstico por imágenes en patología oncológica abdominal .....	LXXXI-2010
Mazzariello R.- Litiasis de la vía biliar principal.....	LII-1981
Mazzini O.- Suficiencia hepática en la cirugía del hígado y vías biliares .....	IX-1937
Mc Cormack L. Entrenamiento y Evaluación del Cirujano en formación.....	LXXXIV-2013
Mercado H.R.- Aorta abdominal cirugía de la .....	XLI-1970
Mettler E.- Cirugía abdominal en el paciente crítico.....	LVIII-1987
Merello Lardies J.M.- Cirugía laparoscópica de los órganos sólidos .....	LXXIX-2008
Mezzadri N.A.- Valor del mapeo linfático en la cirugía oncológica.....	LXXIII-2002
Michans J.- Tumores retroperitoneales, con exclusión de los renales.....	XXIV-1953
Milanese J.C.- Cirugía colorrectal de urgencia .....	LVI-1985
Mirizzi P.L.- Litiasis del colédoco. Tratamiento.....	XI-1939
Moirano J.J.- Futuro del cirujano general y de los servicios de cirugía.....	LXV-1994
Molinari J.L.* - Tuberculosis genital. Fisioterapia .....	VIII-1936
Montenegro B.- Ulcera de duodeno. Tratamiento .....	IX-1937
Montenegro R.B. - Manejo conservador del traumatismo abdominal.....	LXXVI-2005
Montesinos M.R.- Valor del mapeo linfático en la cirugía oncológica .....	LXXIII-2002
Morel C.- Pancreatitis crónica.....	XXXIII-1962
Moroni J.- Tumores del páncreas.....	XXXIX-1968
Moscardi J.A.- El cirujano rural.....	LXXXI-2010
Músculo D.- Coxa-vara del adolescente .....	XXI-1950

\*Por invitación

## N

Nardi G.L.*- Pancreatitis crónica .....	XXXIII-1962
Nallar J.- Adelantos en el diagnóstico y tratamiento de la patología del esófago.....	LX-1989
Naveiro J.J.- Hernias hiatales .....	LI-1980
Negri A.- Lesiones accidentales operatorias de las vías biliares y de los elementos del pedículo hepático.....	XXI-1950
Neira J.- Atención inicial del traumatizado grave .....	LXI-1990
Nicholson E.- Prolapso genital de la mujer .....	XVI-1944
Nocito F.J. - Amputaciones.....	XXXIII-1962
Nomaksteinsky J.- Balance hidroelectrolítico en cirugía .....	XXIX-1958

\* Por invitación

## O

Ocampo C.G.- Lesiones quísticas del páncreas.....	LXXXII-2011
Odriozola M.J.- Hidatidosis Abdominal .....	LXIX-1998
Ojea Quintana G.M.- Fisiopatología quirúrgica del aparato digestivo.....	LXXI-2000
Olaciregui J.C.- Tratamiento quirúrgico de las esofagopatías benignas.....	XLIII-1972
Oleaga Alarcón F.- Tumores malignos de los huesos .....	XXX-1959
Oñate T.J.- Endocrinopatías quirúrgicas .....	XLVIII-1977
Oría A.S.- Adelantos en el diagnóstico y tratamiento de la patología biliopancreática. Pancreática benigna.....	LX-1989
Ortiz F.E.- Análisis e importancia del costo beneficio en cirugía .....	LXI-1990
Ortiz J.A.- Videolaparoscopia en el abdomen agudo .....	LXVIII-1997
Otaiza Molina E.* - Ulcera gastroduodenal. Estado actual del tratamiento.....	XXXIV-1963
Ottolenghi C.E.- Fracturas expuestas. Tratamiento .....	XVII-1945

\* Por invitación

## P

Padrón R.A.- Sepsis y cirugía. Características en un área de cuidados intensivos .....	XLIX-1978
Páez E.M.- Infección quirúrgica.....	XXXII-1961
Palma E.C.*- Arteriopatías periféricas. Tratamiento.....	XXXIV-1963
Pasman R.E.- Mal de Pott. Tratamiento quirúrgico.....	II-1930
Pavlovsky A.- Esplenopatías quirúrgicas con exclusión de lesiones traumáticas y quistes hidatídicos .....	XXI-1950
Pavlovsky A.J.- Esplenopatías quirúrgicas con exclusión de lesiones traumáticas y quistes hidatídicos.....	XXI-1950
Pekolj J.- Manejo de las complicaciones más frecuentes de la cirugía abdominal.....	LXXXIV-2003
Pellegrini C.A.- Cirugía videoscópica .....	LXV-1994
Pelliza J.M.- Bronquiectasias en el niño .....	XX-1949
Perera S.G.- Litiasis de la vía biliar principal.....	LII-1981
Perinetti H.- Hipertiroidismo. Tratamiento .....	XXXIX-1968
Pettinari R.L.- Hidatidosis Abdominal.....	LXIX-1998
Petracchi L.- Artroplastias de cadera. Indicaciones técnicas y resultados.....	XXIV-1953

<i>Pilheu F.R.- Cáncer avanzado. Tratamiento quirúrgico</i> .....	XL-1969
<i>Piqué J.A.*- Luxación congénita de la cadera</i> .....	XIX-1948
<i>Piqué J.A.- Secuelas de fracturas de la epífisis femoral superior. Tratamiento</i> .....	XXXII-1961
<i>Piquerez C.- Hipertiroidismo. Tratamiento</i> .....	XV-1943

\*Por invitación

<i>Pirosky Y.- Infección quirúrgica</i> .....	XXVI-1955
<i>Podestá D.- Tumores del mediastino</i> .....	XXXI-1960
<i>Pollastrí E.J.- Incumbencias de la Asociación Argentina de Cirugía en la Práctica Quirúrgica</i> .....	LXX-1999
<i>Pons L.M.- Cáncer de laringe (Roentgenterapia)</i> .....	XXVI-1955
<i>Ponseti I.*- Escoliosis</i> .....	XXXII-1957
<i>Prat D.- Oclusión intestinal aguda. Tratamiento</i> .....	V-1933
<i>Puente J.J.- Várices de los miembros inferiores. Complejo cutáneo</i> .....	XI-1939
<i>Pulvertaft G.*- Traumatismos de las manos y de los dedos. Secuelas</i> .....	XXIII-1952

\*Por invitación

## Q

<i>Quesada E.M.- Endocrinopatías quirúrgicas</i> .....	XLVIII-1977
<i>Quirno N.*- Colitis ulcerosa inespecífica. Tratamiento</i> .....	XXX-1959

\*Por invitación

## R

<i>Raimondi Jorge C.- Investigación científica y cirugía</i> .....	LXXXV-2014
<i>Ramos Mejía M.M.- Úlcera gastroduodenal. Estado actual del tratamiento médico</i> .....	XXXIV-1963
<i>Reforzo Membrives J.- Endocrinopatías quirúrgicas</i> .....	XLVIII-1977
<i>Rey A.M.- Úlcera gastroduodenal. Estado actual del tratamiento quirúrgico</i> .....	XXXIV-1963
<i>Rezende Puech- Fractura del codo en el niño</i> .....	V-1933
<i>Rhodius E.E.- Tórax agudo traumático</i> .....	LIII-1982
<i>Rivarola J.A.- Luxación congénita de la cadera 2° infancia adolescencia y adultos</i> .....	XIX-1948
<i>Rivarola J.E.- Obstrucción intestinal aguda en el niño</i> .....	XXXI-1960
<i>Rivarola R.A.- Parálisis infantil. Secuelas en miembros inferiores</i> .....	I-1928
<i>Riveros M.- Magnitud de las resecciones oncológicas. Introducción</i> .....	XLV-1974
<i>Rodríguez Egaña A.- Mal de Pott en el niño. Tratamiento Quirúrgico</i> .....	II-1930
<i>Rodríguez Martín J.A.- Incumbencias de la Asociación Argentina de Cirugía en la Práctica Quirúrgica</i> .....	LXX-1999
<i>Rodríguez Otero J.C.- Cirugía oncológica en el paciente añoso</i> .....	LXXI-2000
<i>Rodríguez Villegas R.- Diabetes en cirugía</i> .....	V-1933
<i>Rolando Conrado J.- Fractura de la pierna</i> .....	X-1943
<i>Romagosa E.- Litiasis biliar. Complicaciones posoperatorias</i> .....	IV-1932
<i>Roncoroni A.J.- Tórax agudo quirúrgico no traumático fisiopatología</i> .....	XXXVIII-1967
<i>Rosasco Plau S.A.- Patología anorrectal no maligna en el niño</i> .....	XL-1969
<i>Rotholtz N.A.- Tratamiento multimodal del Cáncer de Recto</i> .....	LXXXIV-2013
<i>Rubianes C.E.- Terapia intensiva. Organización y funcionamiento</i> .....	XLIV-1973
<i>Ruiz Guiñazú A.- Balance hidroelectrolítico en cirugía</i> .....	XXIX-1958
<i>Ruiz Moreno M.- Fractura en antebrazo en el niño</i> .....	III-1931
<i>Ruiz Moreno M.- Empiema en el niño</i> .....	VII-1935
<i>Ruiz Moreno V.- Pie Plano (en el niño)</i> .....	XXVI-1955
<i>Russo A.G.- Colitis ulcerosa crónica. Tratamiento</i> .....	XXX-1959

## S

<i>Saad E.N. - Historia de la cirugía argentina</i> .....	LXXVI-2005
<i>Sacco A.V.- Raquianestesia</i> .....	X-1938
<i>Salvatti A.A.- Luxación congénita de la cadera 1° infancia</i> .....	XIX-1948
<i>Sánchez Pons J.C.- Cáncer de esófago</i> .....	XXXV-1964
<i>Sánchez Zinny J.- Reintervenciones de urgencia en cirugía abdominal. Complicaciones inflamatorias</i> .....	XXXV-1964
<i>Sanguinetti F.A.- Responsabilidad ética y jurídica del cirujano y de las instituciones</i> .....	LIX-1988
<i>Santángelo H.D.- Incumbencias de la Asociación Argentina de Cirugía en la Práctica Quirúrgica</i> .....	LXX-1999
<i>Santas A.A.- Tratamiento quirúrgico de la tuberculosis pulmonar</i> .....	XXVII-1956
<i>Schajowicz F.- Tumores malignos de los huesos. Anatomía Patológica</i> .....	XXX-1959
<i>Schieppati E.- Magnitud de las resecciones oncológicas. Tórax</i> .....	XLV-1944
<i>Schijvarger R.R.- Enseñanza de la cirugía en el post-grado</i> .....	LXXV-2004
<i>Sgrosso J.A.- Traumatismos del carpo. Tratamiento</i> .....	XVI-1944
<i>Siano Quirós R.- Enfermedad tromboembólica venosa (cirugía)</i> .....	XLII-1971
<i>Sívori E.A.- Tumores endocrinos del aparato digestivo</i> .....	LVI-1985
<i>Sívori J.A.- Fisiopatología quirúrgica del aparato digestivo</i> .....	LXXI-2000

Sonzini Astudillo P.- Injurias quirúrgicas de la vía biliar .....	LXX-1999
Solé R.- Ulcera gástrica. Tratamiento.....	II-1930
Sosa Gallardo C.A.- Pancreatitis aguda.....	XLVI-1975
Spatola J.- Enseñanza de la cirugía para graduados. Residencias .....	XLIII-1972
Staltari J.C.- Abdomen agudo quirúrgico.....	LXXXIII-2012
Statti M.A.- Organización, funciones y gerenciamiento de un Servicio Quirúrgico .....	LXXVIII-2007
Sugasti J.A.- Reintervenciones de urgencias en cirugía abdominal. Complicaciones hemorrágicas.....	XXXV-1964
Suiffet W.- Flebotrombosis y tromboflebitis .....	XX-1949
Surraco L.A.- Tuberculosis genital en el hombre .....	VIII-1936
Sylvestre Begnis C.- Cáncer de laringe .....	XXXVI-1955
Sylvestre Begnis G.A.- Cirugía oncológica en el paciente añoso .....	LXXI-2000

## T

Tagliavacche N.- Fractura del codo en el adulto .....	V-1933
Taguini A.C.- Fisiopatología y clínica de la estenosis mitral desde el punto de vista clínico-quirúrgico.....	XXV-1954
Taubenschlag H.- Hernias umbilicales recidivadas.....	XIII-1941
Tejerina Fotheringham W.- Pancreatitis aguda. Etiología y patogenia .....	XIV-1942
Teme J.- Arteriopatías periféricas no oclusivas. Tratamiento.....	XXXIV-1963
Terz J.J.- Magnitud de las resecciones oncológicas. Sarcomas de las partes blandas del tronco y extremidades en el adulto.....	XLV-1974
Trabucco A.- Traumatismos del riñón.....	XVII-1945
Tricerri F.E.- Afecciones valvulares del corazón .....	XXV-1954
Trigo E.R.- Organización y funcionamiento de un departamento de cirugía.....	XLV-1974

## U

Uriburu J.V.- Obstrucción intestinal aguda .....	XXXI-1960
--	-----------

## V

Vaccaro Carlos A.- Investigación científica y cirugía .....	LXXXV-2014
Vaccarezza O.A.- Traumatismos Torácicos .....	XIV-1942
Vaccarezza O.A.- Tórax agudo quirúrgico no traumático .....	XXXVIII-1967
Valenzuela C.H.- Entrenamiento y Evaluación del Cirujano en formación.....	LXXXIV-2013
Valls J.E.- Traumatismos de meniscos ligamentos cruzados y laterales de rodilla. Tratamiento .....	XXIII-1941
Varela Chilense R.- Cáncer de la mama. Estado actual del tratamiento.....	XXXVII-1966
Vargas Salcedo L.- Raquiianestesia .....	X-1938
Velasco R.- Traumatismos graves combinados en los accidentes de carretera. Lesiones torácicas y abdominales.....	XXXI-1960
Velasco Suárez C.- Cirugía hepatobiliar. Cuidados pre y posoperatorios.....	XVI-1944
Vernengo M.J.- Traumatismos craneanos .....	XVI-1944
Viacava E.P.- Cáncer de mama.....	XXV-1954
Viaggio J.A.- Alepectomías .....	LIV-1983
Viale S.- Traumatismos graves combinados en los accidentes de carretera. Sistema nervioso.....	XXXI-1960
Vila E.- Várices del miembro inferior. Tratamiento.....	XI-1939

## W

Wilks A.E.- Lesiones quirúrgicas de las vías biliares.....	XLIX-1978
--	-----------

## Y

Yoel J.- Endocrinopatías quirúrgicas.....	XLVIII-1977
---	-------------

## Z

Zancolli E.- Mano. Cirugía reparadora de las secuelas de algunas lesiones de tendones y nervios.....	XLI-1970
Zavaleta D.E.- Vías de abordaje al abdomen superior .....	XXVI-1955
Zeno A.- Fracturas diafisarias. Tratamiento operativo .....	I-1928
Zeno L.- Fracturas del cuello de fémur.....	VI-1934
Zeno L.- Quemaduras. Secuelas .....	XVII-1945
Zorraquín G.- Precáncer y cáncer de recto.....	VIII-1936

# **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

<b>PRÓLOGO</b>	69
<b>ENFERMEDAD POR REFLUJO GATROESOFÁGICO</b>	72
<b>TRATAMIENTO MÉDICO</b>	88
<b>TRATAMIENTO QUIRÚRGICO</b>	97
<b>TRATAMIENTO ENDOSCÓPICO</b>	120
<b>ESÓFAGO DE BARRETT</b>	123
<b>TRATAMIENTO DEL ESÓFAGO DE BARRETT</b>	140
<b>ENFERMEDAD POR REFLUJO NO EROSIVA</b>	157
<b>OBESIDAD Y ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO</b>	164
<b>ESÓFAGO ACORTADO</b>	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 esofagogastrica" 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 Miróli 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 leyeron 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.<sup>1</sup>

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.<sup>2</sup>

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.<sup>2</sup>

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.<sup>3</sup>

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.<sup>1</sup>

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.<sup>4</sup>

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.<sup>5</sup>

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.<sup>6</sup>

¿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.<sup>7</sup> 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.<sup>8</sup> En 2010 se realizaron en los Estados Unidos 53,4 millones de prescripciones de omeprazol.<sup>9</sup>

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.<sup>10</sup> 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.<sup>11</sup> La obesidad ha sido relacionada con la ERGE, el esófago de Barrett y el adenocarcinoma.<sup>12</sup>

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%.<sup>13, 14</sup> 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.<sup>15</sup>

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.<sup>16</sup>

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.<sup>17</sup>

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.<sup>18</sup>

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.<sup>19, 20</sup>

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.<sup>21</sup>

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.<sup>22</sup>

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.<sup>23</sup>

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

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.<sup>25</sup>

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

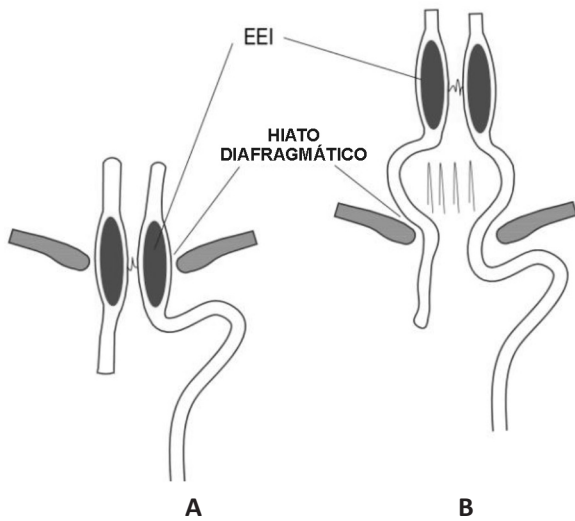
La importancia de este tipo de neurotransmisores y la posibilidad de desarrollo de nuevas terapias *target* orientadas al tratamiento de la ERGE aún continúan en estudio y deben ser demostradas.

### La hipotensión del EEI

A principios de la década del 70 se resaltó la importancia de la hipotensión del EEI por sobre la HH.<sup>27</sup> 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%.<sup>17</sup>

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.<sup>28</sup>

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).<sup>29</sup>

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).<sup>30</sup>

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.<sup>31</sup>

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).<sup>32</sup>

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.<sup>29</sup>

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.<sup>26</sup>

#### *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.<sup>33</sup>

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.<sup>34</sup>

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.<sup>35</sup>

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.<sup>36</sup>

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.<sup>37</sup>

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

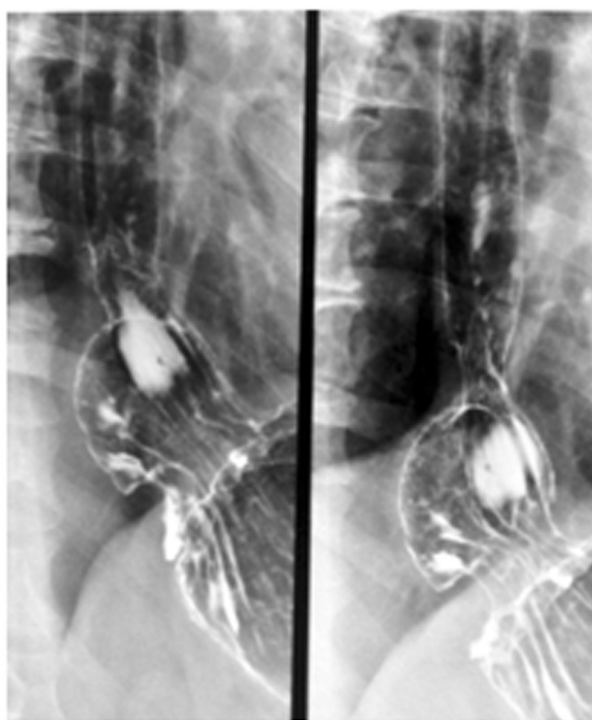


Figura 2. Hernia hiatal por deslizamiento

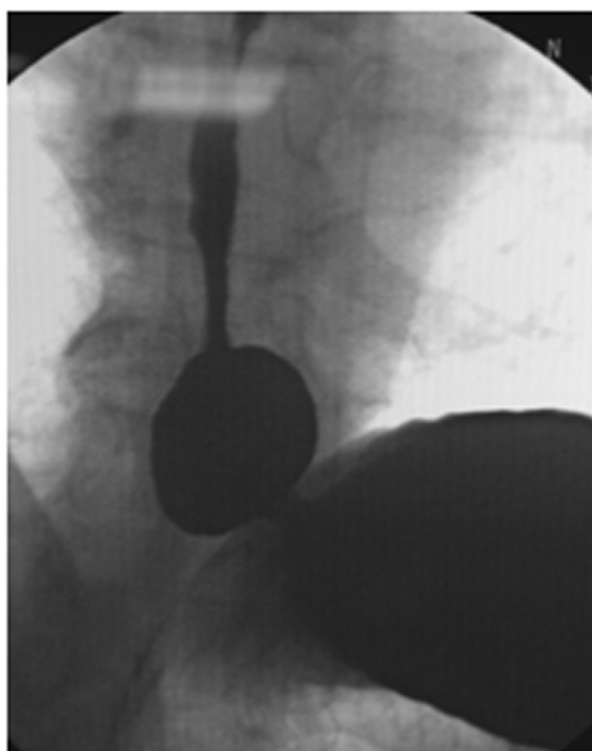


Figura 3. Hernia hiatal. Reflujo espontáneo

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.<sup>38</sup>

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

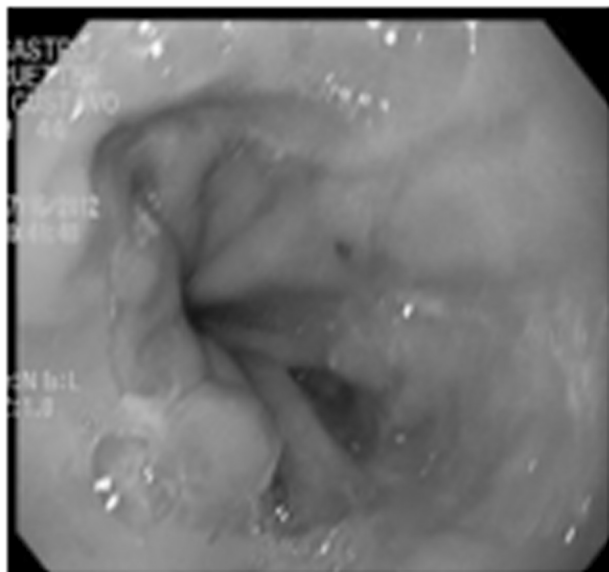


Figura 4. Hernia hiatal

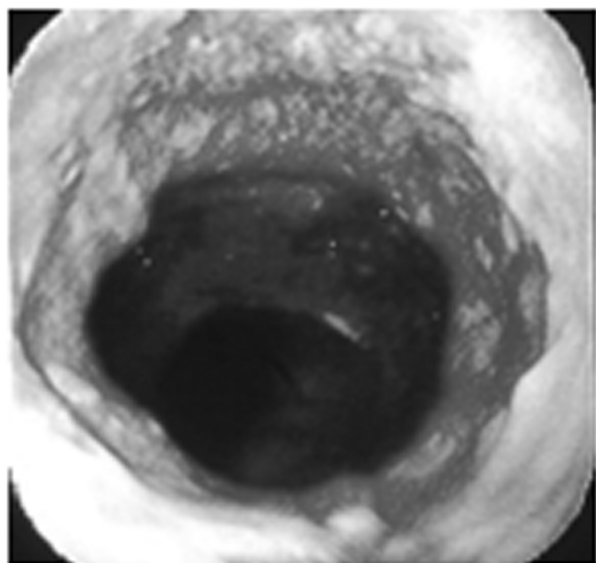


Figura 5. Esofagitis severa. Los Ángeles D

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.<sup>39</sup>

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.<sup>40,41</sup>

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.<sup>42</sup>

#### Histología

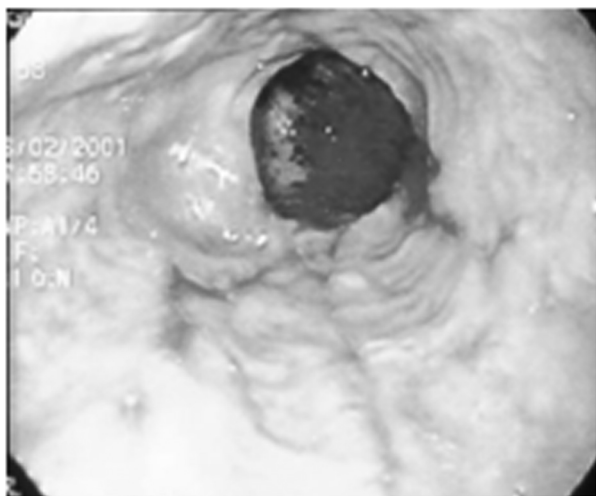
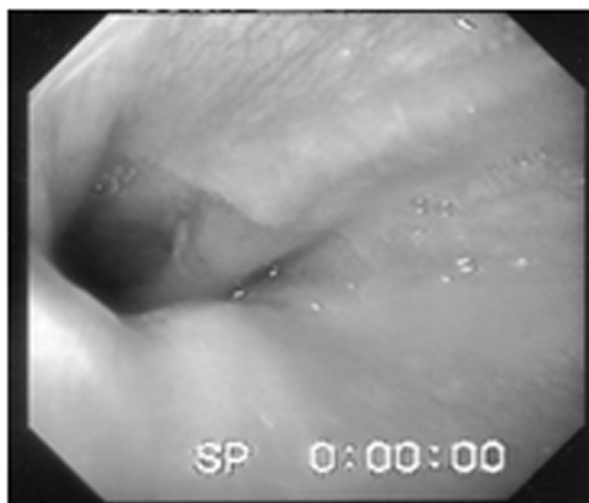
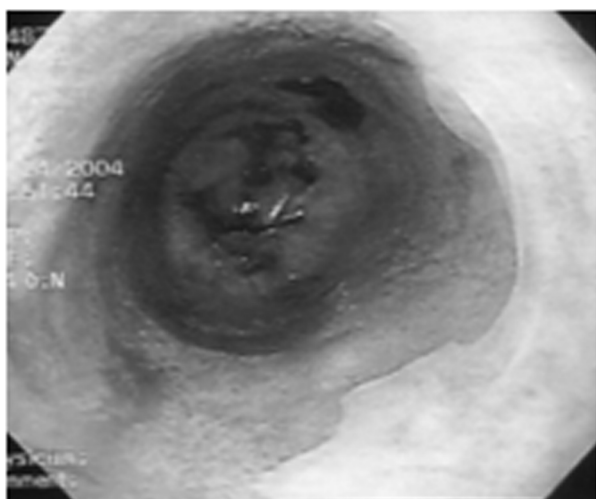
Como los hallazgos histológicos sugestivos de ERGE basados en los criterios de Ismail Beigi –hi-

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

Grado	Mucosa esofágica
1	Erosiones aisladas no confluentes
2	Erosiones confluentes que <b>no</b> 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 eosinófilos<sup>43</sup>— 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.<sup>44</sup>

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.<sup>45</sup>

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<sup>44,45</sup> se ha elegido esta ubicación debido a que era lo suficientemente cercana a la unión esofagogástrica (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.<sup>48</sup> 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.<sup>47</sup>

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

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 Endoscopistas<sup>49</sup> (SAGES, o ASGE según sus siglas en inglés) se recomienda que en ausencia de evidencias

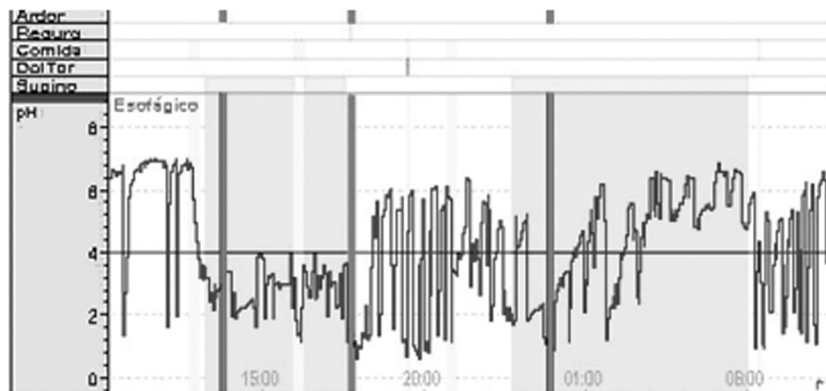


Figura 9. Gráfico de una pHmetría de 24 horas con score de Johnson/DeMeester patológico

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.<sup>45</sup>

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.<sup>50, 51</sup>

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

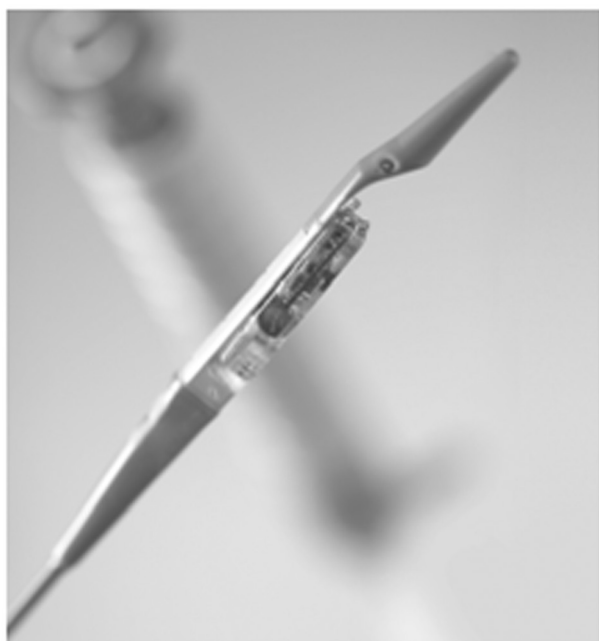


Figura 11. Cápsula Bravo

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.<sup>52</sup>

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

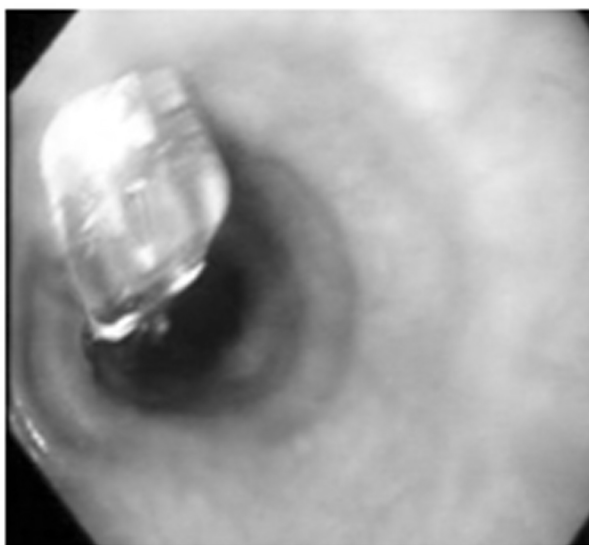


Figura 12. Cápsula implantada en la mucosa esofágica por videoendoscopia digestiva alta (VEDA)



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.<sup>53</sup>

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).<sup>54</sup>

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%.<sup>17</sup>

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.

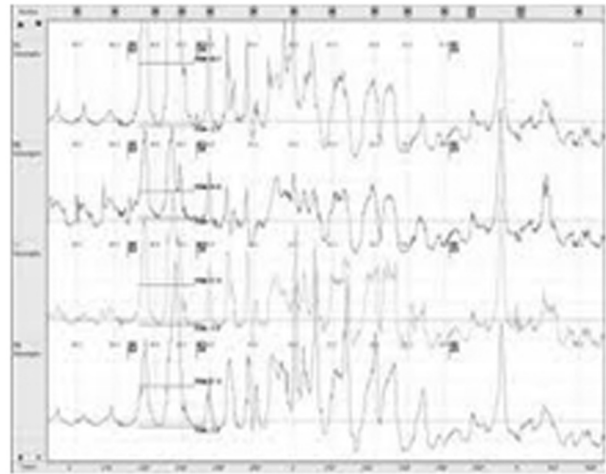


Figura 14. Manometría convencional

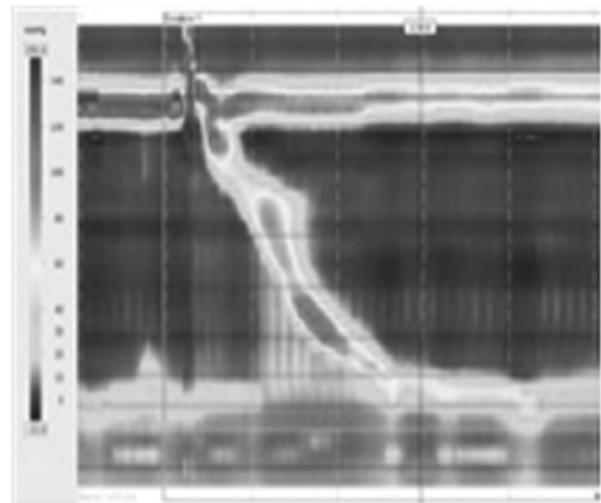


Figura 15. Manometría de alta resolución

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.<sup>55,56</sup>

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.<sup>57</sup> 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

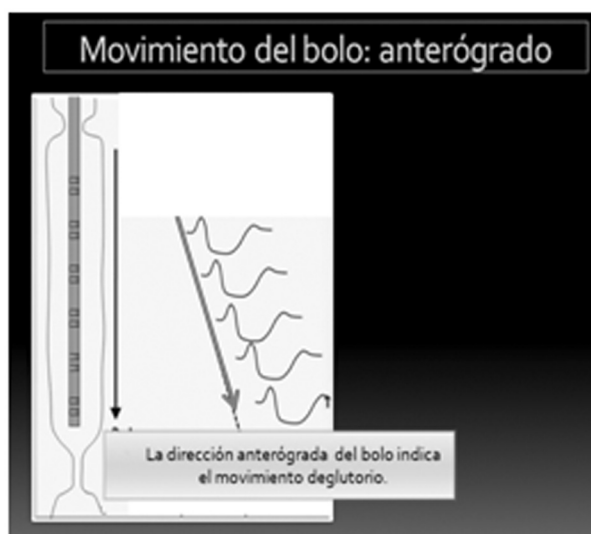


Figura 16. Impedanciometría

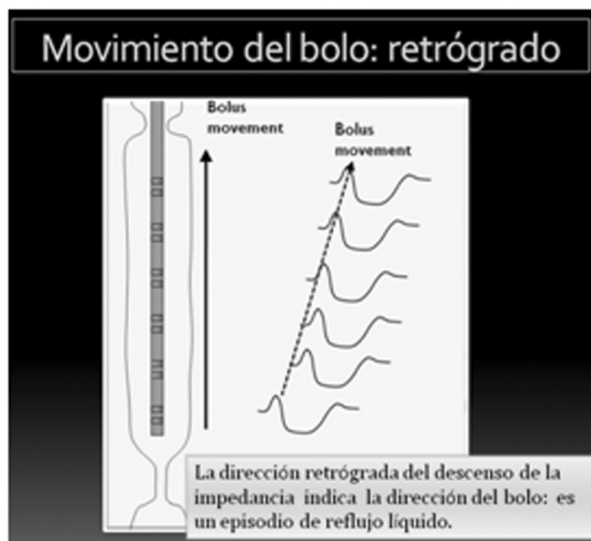


Figura 17. Impedanciometría

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 expertos<sup>57</sup> 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-

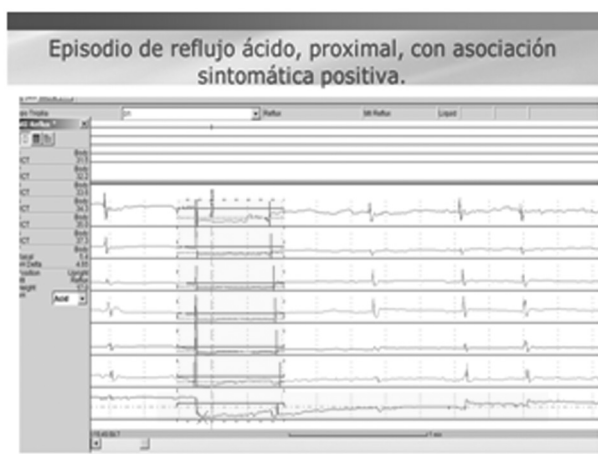


Figura 18. pH-Impedanciometría



Figura 19. pH-Impedanciometría

rios sanos y asintomáticos, con valores de referencia para el número de reflujo totales con tratamiento con IBP y sin él<sup>58</sup>. 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.<sup>59</sup>

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.<sup>60</sup>

Por último, en un intento de mejorar el IS y el ISS, fue creada por Weusten y cols. en 1994<sup>61</sup> 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.

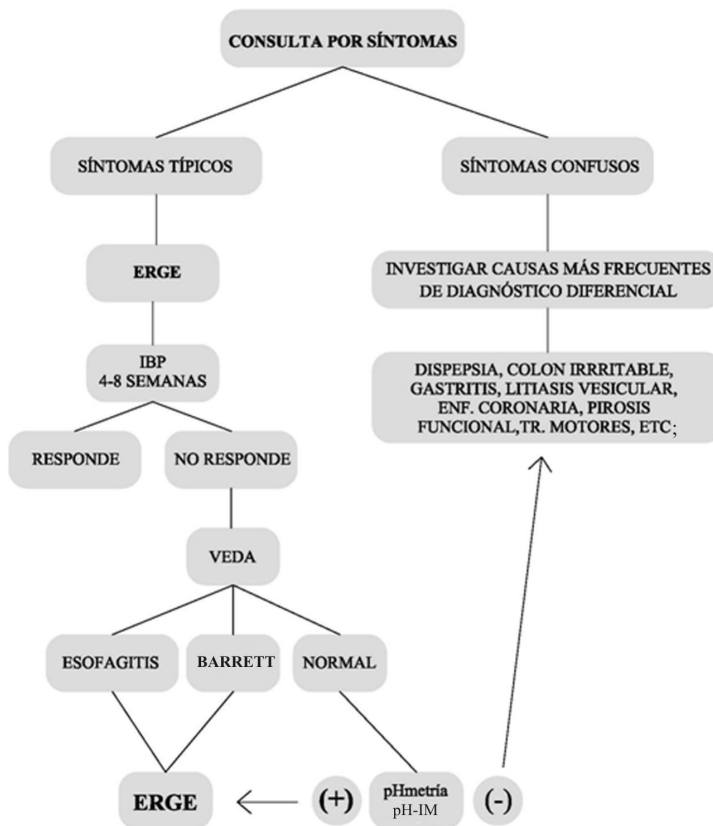
Un estudio que utilizó el índice sintomático (IS) para evaluar 168 pacientes refractarios a tratamiento con IBP dos veces al día encontró que los síntomas estaban relacionados con reflujo no ácido en el 37% y el reflujo ácido en un 11%.<sup>62</sup> En el 52% restante de los pacientes no hubo asociación 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.<sup>63</sup>

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, Joehel 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, Dreuw 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.**<sup>1</sup> 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,<sup>2,3</sup> 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.<sup>4</sup>

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.<sup>5</sup> 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.<sup>6</sup>

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

Si bien los pacientes con ERGE no son hipersecretores, 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 céfalicos) 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<sup>+</sup>K<sup>+</sup>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 H<sub>2</sub> (antagonistas de los receptores histamínicos H<sub>2</sub>) 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.<sup>2</sup> 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.<sup>7,8</sup> El dexlansoprazol, nuevo IBP con liberación dual y sostenida, mantiene el pH intragástrico por encima de 4 durante aproximadamente 17 horas.<sup>9</sup>

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.<sup>2</sup> 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 <b>no</b> 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.<sup>9</sup>

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.<sup>10,11</sup>

### **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.<sup>12,13</sup>

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,<sup>14,16</sup> 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.<sup>17</sup> El pantoprazol parecería ser un menor inhibidor de la CYP2C19 por lo que podría asociarse al clopidogrel con menor riesgo.<sup>18,19</sup> 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.<sup>20</sup> 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.<sup>21</sup>

- **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.<sup>21</sup>

- **Vitamina B<sub>12</sub>:** la absorción de vitamina B<sub>12</sub> depende de la presencia de ácido y pepsina en el estómago. La disminución de la acidez gástrica podría deteriorar la absorción de vitamina B<sub>12</sub>. Si bien desde el punto de vista fisiopatológico esto es así, hasta el momento no hay evidencias suficientes que avalen determinaciones de concentración de B<sub>12</sub> en pacientes tratados crónicamente con IBP.<sup>21</sup>

### 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*.<sup>22</sup> 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.<sup>23</sup>

- **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.<sup>24</sup> 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.<sup>25</sup>

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 H<sub>2</sub> 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%).<sup>26</sup> 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.<sup>27</sup> Los BH<sub>2</sub> 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 H<sub>2</sub>, 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 BH<sub>2</sub> solos o asociados a proquinéticos. También la ranitidina asociada a cisaprida fue más eficaz que la ranitidina sola.<sup>28</sup>

Actualmente, los bloqueantes H<sub>2</sub> 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 H<sub>2</sub> 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-HT<sub>3</sub>, ha demostrado ser útil asociado a IBP.<sup>29</sup>

- **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.<sup>30</sup>

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 H<sub>2</sub> y a los alginatos en lo que respecta al alivio de síntomas del RGE. Comparado con los bloqueantes H<sub>2</sub> 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.<sup>31</sup> 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.<sup>32</sup>

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".<sup>33</sup> 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.<sup>34</sup> 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<sub>B</sub>.** 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<sub>B</sub> 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<sub>B</sub> 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.<sup>35</sup> 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<sub>B</sub> que tengan más efecto periférico y menos efectos colaterales sobre el SNC. El lesogaberan es un agonista GABA<sub>B</sub> 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.<sup>36,37</sup> 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<sub>B</sub> 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.<sup>38</sup>

**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<sup>+</sup>, **los P-CAB**, que son estables a pH ácido. Estos agentes bloquean la H<sup>+</sup>K<sup>+</sup>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.<sup>38</sup>

### **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.<sup>39</sup> 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 H<sub>2</sub>) 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, BH<sub>2</sub>) que se automedicación, lo cual muestra de parte de los pacientes una búsqueda de mejor respuesta.<sup>40</sup> 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.<sup>41</sup> 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.<sup>42</sup>

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”.<sup>43</sup>

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.<sup>39</sup> 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.<sup>44</sup>

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.<sup>45</sup>

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.<sup>46,47</sup> 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.<sup>48</sup>

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.<sup>46</sup>

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.<sup>49, 50</sup>

## 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 & Research 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. Boeckstaens 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. Boeckstaens 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.<sup>1</sup>

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.<sup>2</sup>

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.<sup>3</sup>

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.<sup>4</sup>

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

#### **Videoescopia 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%.<sup>5</sup>

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.<sup>6,7</sup>

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.<sup>8</sup>

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".<sup>9</sup>

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°.<sup>10</sup>

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.<sup>11</sup>

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.<sup>12</sup>

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.<sup>13</sup>

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 m<sup>2</sup>) 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.<sup>14</sup>

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.

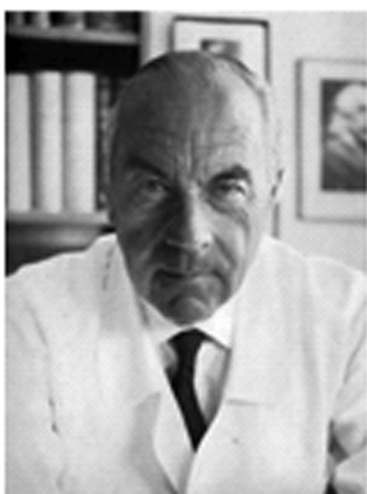
En síntesis, lo recomendable es el diagnóstico de ERGE basado en la VEDA y con un estudio de 24 horas de pH completado con una manometría para evaluar la presión del EEI y la motilidad esofágica. La Rx contrastada es de utilidad para ver la anatomía, el tamaño de la HH y evaluar el vaciamiento esofágico.

**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 neumotomía total exitosa en una niña de 11 años.<sup>15</sup>

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

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.<sup>17</sup> 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.<sup>18</sup> 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.<sup>19</sup>

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”.<sup>20</sup> 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.<sup>21,22</sup>

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.<sup>23-25</sup>

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.<sup>26</sup>

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.<sup>27</sup>

### **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.<sup>28</sup>

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.<sup>29</sup>

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.<sup>30</sup>

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.<sup>31,32</sup> 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 alejado<sup>33</sup> 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.<sup>29</sup>

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.<sup>29</sup>

### **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 CO<sub>2</sub> 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

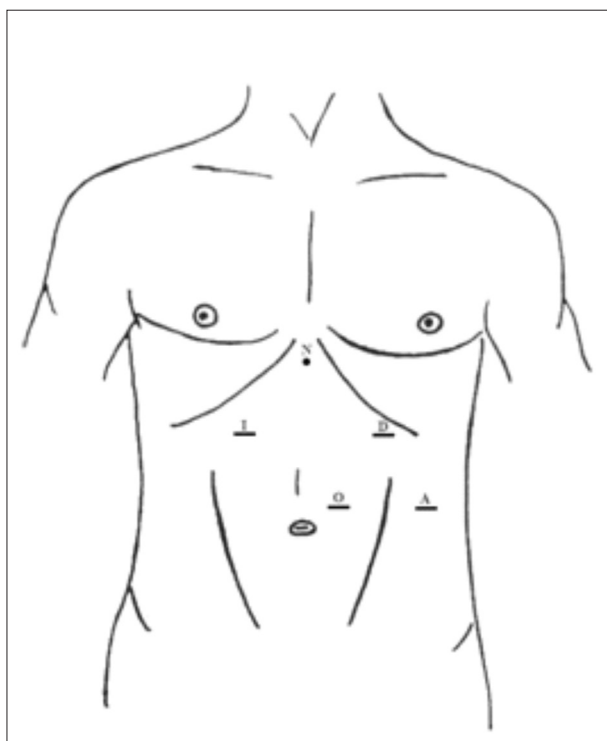
altura del ombligo para la colocación de una pinza de presión que permita al ayudante descender el estómago hacia el abdomen y hacia la izquierda. Por una pequeña incisión subxifoidea se coloca un separador hepático tipo Nathanson para separar el lóbulo izquierdo del hígado y exponer el hiato (Fig. 1).

#### Aspectos técnicos resaltables

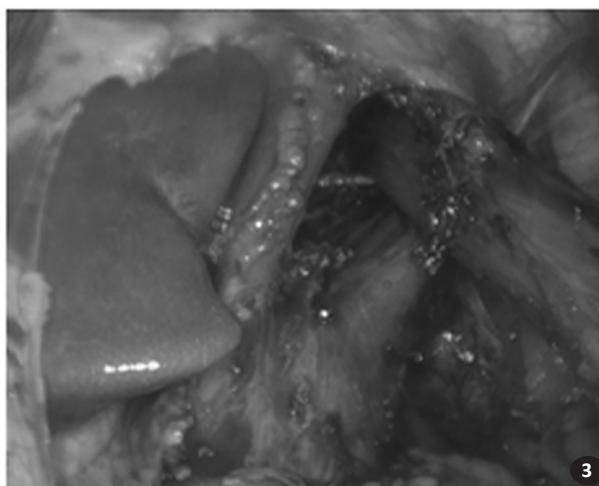
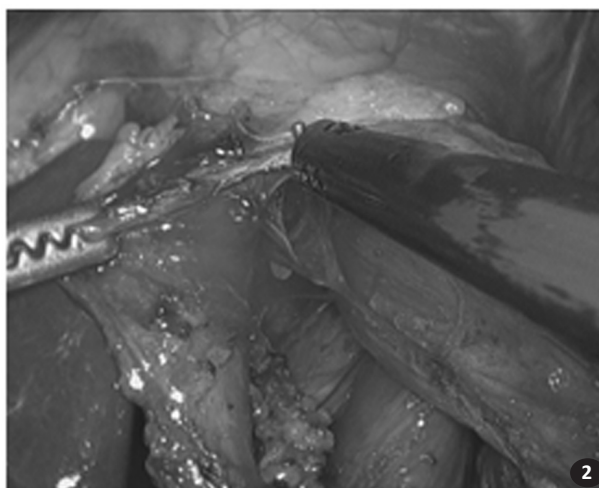
1. Conservar la rama hepática del nervio vago en la sección de la *pars flácida* del epiplón menor, así como la arteria hepática izquierda en el caso que se presente, como ocurre en el 10% de los casos. La sección de la rama hepática del nervio vago debe evitarse por sus consecuencias sobre la función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

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.

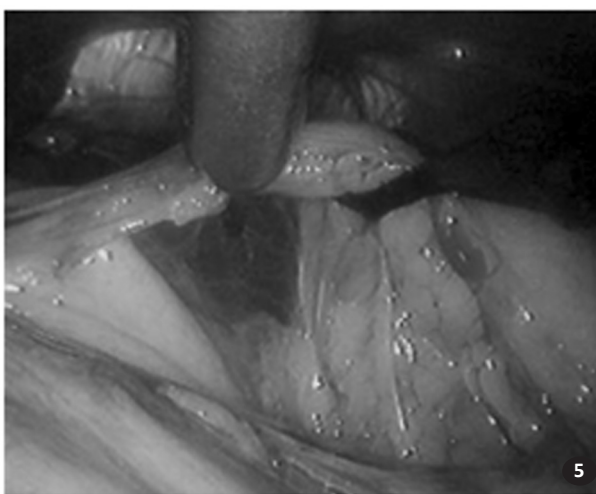
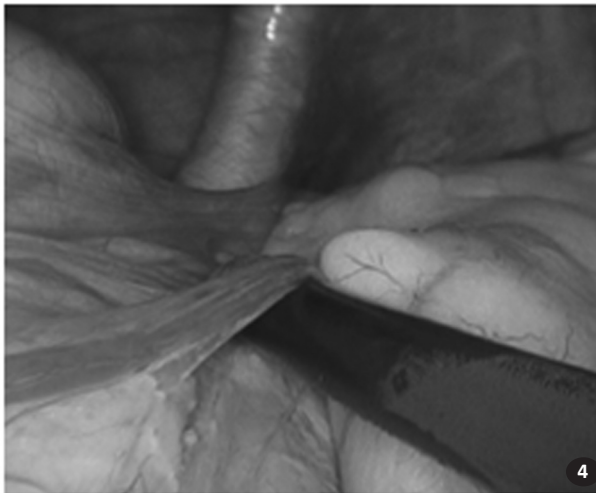
5. Sección de los vasos cortos: coincidiendo con otros grupos quirúrgicos, nosotros preferimos seccionar los vasos cortos, liberar el fundus del diafragma y del polo superior del bazo (Figs. 4 y 5) y realizar una completa disección de su cara posterior. Esto permite llevar a cabo cómodamente una funduplicatura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

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

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.<sup>36-38</sup> 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

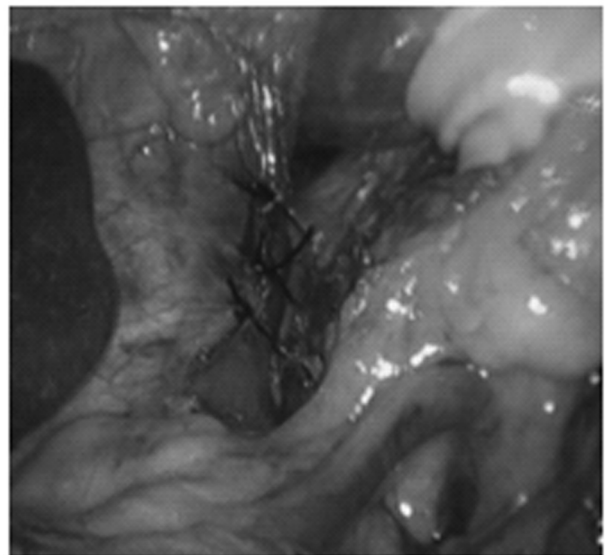


**Figuras 4 y 5.** Liberación del fundus gástrico con sección de los vasos cortos

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.

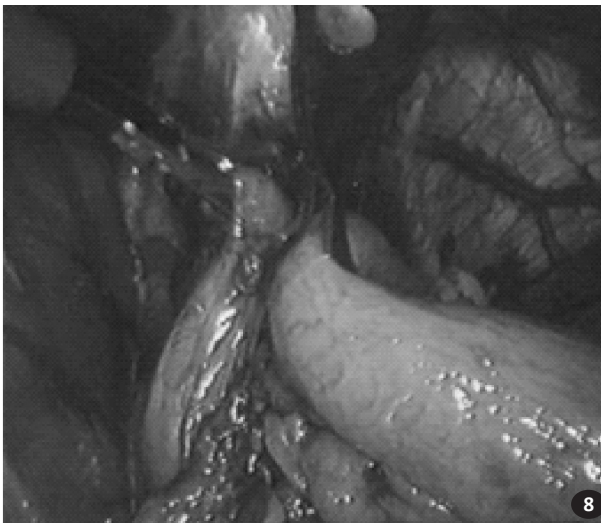
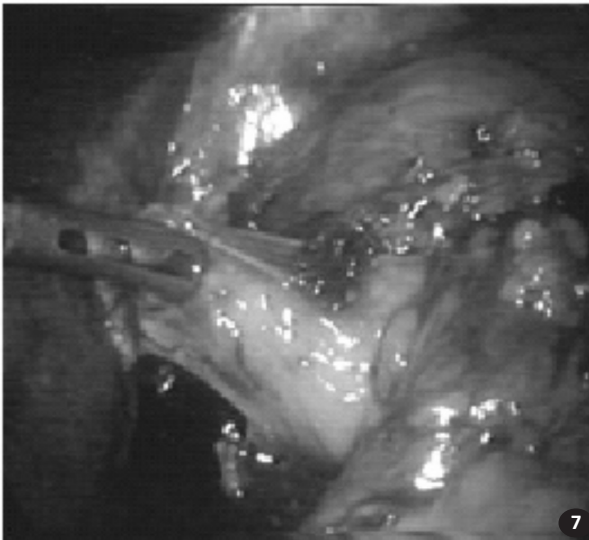


**Figura 6.** Cierre del hiato esofágico

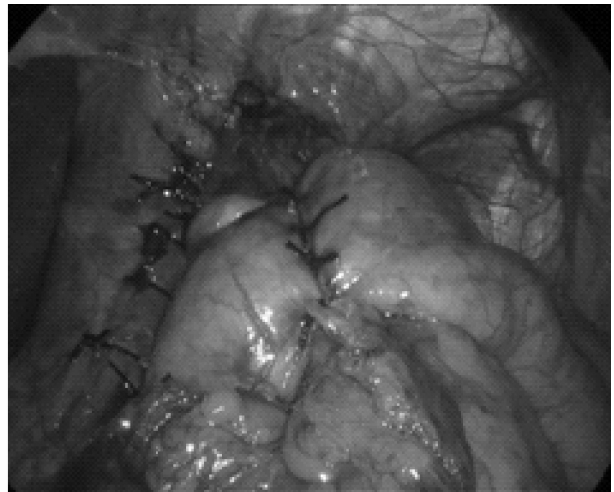
7. Funduplicatura. La funduplicatura se confecciona envolviendo el esófago abdominal con el fundus gástrico (360°) en una longitud de 1,5 a 2 cm. Para ello se pasa el fundus por detrás del esófago envolviéndolo en todas sus caras (Figs. 7 y 8) y se sutura con 2 o 3 puntos de material irreabsorbible pasando 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.<sup>39,40</sup>

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.<sup>41</sup>

**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.<sup>42</sup>

Los resultados observados en los centros de referencia son superiores a los observados fuera de ellos.<sup>32</sup>

**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.<sup>43</sup> **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%.<sup>41</sup>

### 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.<sup>44</sup>

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.<sup>39,45-50</sup>

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.<sup>45,46,50</sup>

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.<sup>51-53</sup> 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.<sup>54</sup>

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.<sup>55</sup>

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.<sup>56,57</sup>

## 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.<sup>22,58</sup>

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%.<sup>59-61</sup>

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.<sup>43</sup>

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.<sup>62</sup> 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?<sup>63-65</sup>

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.<sup>65</sup> Esto queda reflejado en un alto índice de satisfacción de los pacientes.<sup>57,65,66</sup>

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.<sup>67</sup>

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.<sup>68</sup>

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.<sup>69</sup>

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.<sup>70</sup>

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%.<sup>66</sup>

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.<sup>33</sup> 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.<sup>71</sup> 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.<sup>72</sup>

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.<sup>73</sup>

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.<sup>74</sup>

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.<sup>57,66</sup>

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.<sup>75</sup>

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.<sup>76</sup>

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.<sup>77</sup>

*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*.<sup>78</sup>

*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.<sup>79</sup>

*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.<sup>80</sup> 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.<sup>81,82</sup>

**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.<sup>83</sup>

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.<sup>84</sup>

**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.<sup>85</sup>

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 pirois 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.<sup>86</sup>

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.<sup>87</sup>

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.<sup>88</sup>

**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 pirois 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.<sup>22,32,40</sup>

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.<sup>41</sup> La influencia de la curva de aprendizaje, así como la experiencia del equipo quirúrgico en los resultados, han quedado demostradas.<sup>42</sup>

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.<sup>40,65,89-91</sup>

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<sup>32,92</sup> en los primeros 5 años, con un mayor índice de reoperaciones en las series con cirugía laparoscópica sobre la cirugía antirreflujo convencional.<sup>44</sup> **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.<sup>65</sup>

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 influye en 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.<sup>93-95</sup> 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%.<sup>93-95</sup>

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.<sup>96</sup>

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.<sup>97</sup> 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.<sup>98</sup>

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.<sup>99</sup>

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.<sup>100</sup>

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.<sup>101</sup>

### 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.<sup>102</sup> El estudio del vaciamiento gástrico con gammagrafía ha sido señalado como el *gold standard* para el diagnóstico de gastroparesia.<sup>103</sup>

### 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.<sup>32,92,100</sup>

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.<sup>104,105</sup>

### 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.<sup>106</sup>

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-

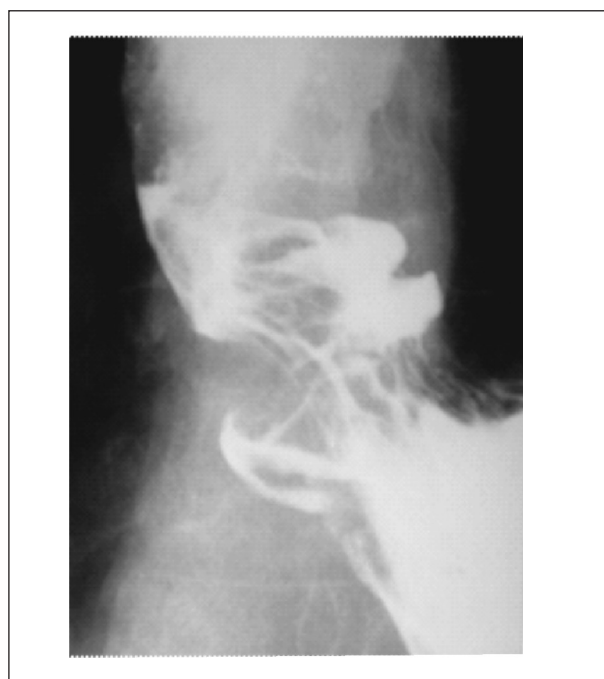
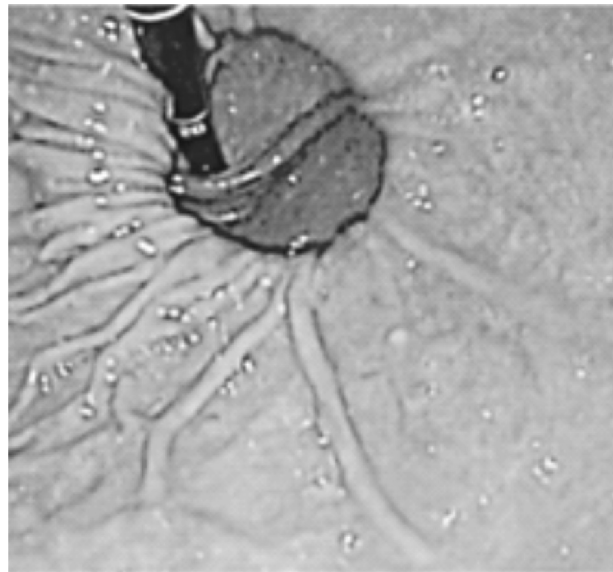


Figura 10. Funduplicatura rotada y deslizada



**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.<sup>107</sup>

**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.<sup>100</sup> 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.<sup>108,109</sup>

#### *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.<sup>100</sup>

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

#### **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.<sup>108</sup> Otros estudios han hallado que, en el 65% de los casos, la funduplicatura está migrada o desarmada o mal posicionada.<sup>100</sup> Dallemagne halló, en el 35% de los casos, que la funduplicatura estaba deslizada hacia abajo (*slipped*) o mal confeccionada en el estómago proximal.<sup>109</sup>

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.<sup>100,107-109</sup>

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.<sup>110</sup> Estas se utilizan habitualmente en las reoperaciones pero no en todos los casos.<sup>109</sup> 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.<sup>111</sup>

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.<sup>100</sup>

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-Nissen<sup>111</sup> y la gastrectomía subtotal con reconstrucción en Y de Roux.<sup>112</sup>

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%.<sup>108</sup>

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%.<sup>100</sup>

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.<sup>100, 108, 109</sup> El índice de satisfacción de estos pacientes, entre el 70 y el 86,2%,<sup>108</sup> 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.<sup>114, 115</sup>

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.<sup>116</sup>

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.<sup>13</sup>

### 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.<sup>117</sup> **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.<sup>118, 119</sup> **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.<sup>1</sup> **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.<sup>1</sup> **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.<sup>67</sup> 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.<sup>1</sup>

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.<sup>120</sup>

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.<sup>121</sup>

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. *JSLs.* 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 symptomes de reflux gastro-oesophagien. Conference de Consensus Franco-Belge. *Gastroenterol Clin Biol.* 1999;23:S13-S16.
  70. Klausner 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, Aytelkin 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, Baulieu 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.<sup>1</sup> 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.<sup>1</sup> 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.<sup>2,3</sup> 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.<sup>4</sup> La eficacia del EndoCinch ha mostrado ser inferior a la de la funduplicatura.<sup>5</sup>

### *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.<sup>6</sup> 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.<sup>7</sup> 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.<sup>8,9</sup> 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.<sup>10</sup> 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.<sup>11</sup> Fueron descritas complicaciones serias con este procedimiento, como perforaciones esofágicas y sangrados posteriores.<sup>12</sup>

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).<sup>8,13</sup>

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*<sup>26</sup>).

### 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.<sup>14-16</sup>

### 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).<sup>17-19</sup>

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).<sup>20,21</sup>

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.<sup>22</sup> Otros informaron similares resultados a los 4 años de seguimiento.<sup>23</sup> 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%).<sup>24</sup>

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

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 Guidelines<sup>26</sup>).

**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 lumbinales 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, Feisthommel 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***

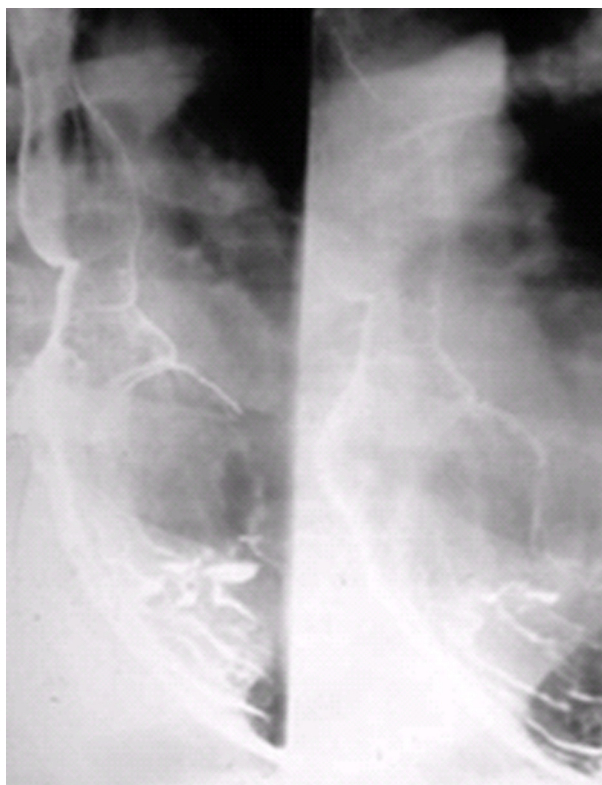
El diagnóstico y la definición de este fenotipo de la enfermedad por reflujo fue siempre muy complicado y controvertido. La década del 50 fue muy importante para su descripción y en ella se produjo el inicio de las controversias que la acompañarían hasta nuestros días.

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 mediastino<sup>1</sup> (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.<sup>2,3</sup>

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.<sup>4</sup>

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”<sup>5</sup> 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.<sup>6</sup> 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.<sup>7</sup> 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.<sup>8</sup>

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.<sup>9</sup> 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.<sup>10,11</sup> 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.<sup>12</sup> 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.<sup>13</sup>

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".<sup>14</sup>

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.<sup>15</sup> 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.<sup>16</sup> 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.<sup>17</sup> 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.<sup>12</sup> 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  $\geq 3$  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.<sup>18</sup>

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.<sup>19</sup> 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.<sup>20</sup> 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  $\leq 3$  cm (SSBE, *Short Segment Barrett Esophagus*) y en EB de  $\geq 3$  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*.<sup>21</sup> 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.<sup>22,23</sup>

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".<sup>24</sup>

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<sup>25,26</sup> y es actualmente en algunos países el cáncer de esófago más frecuente<sup>27</sup> Está fuertemente asociado a la ERGE y al esófago de Barrett.<sup>28</sup>

### Definición

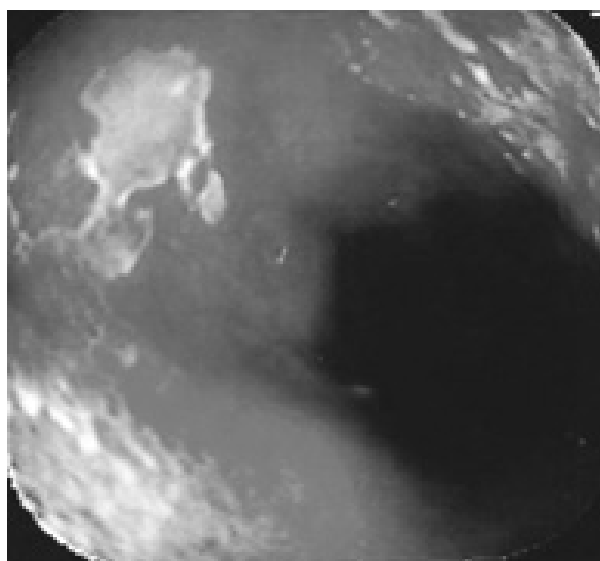
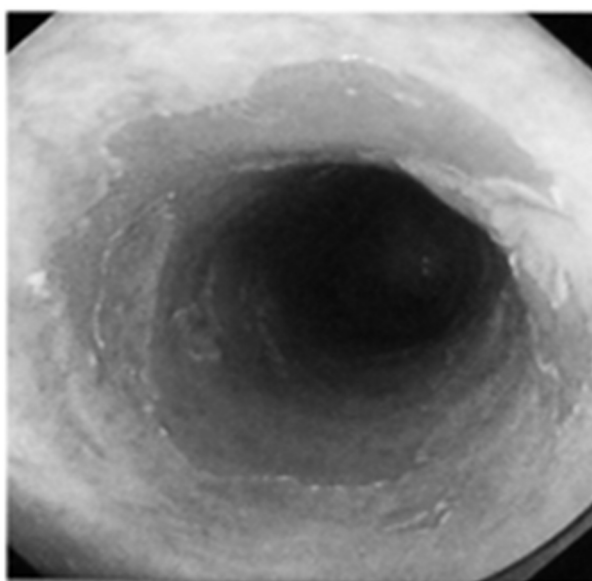
Este fenotipo de la ERGE se caracteriza por tener el esófago inferior recubierto con metaplasia columnar (Figs. 2 y 3).

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".<sup>24</sup> Esta definición es la recomendada por la *American Gastroenterological Association* (AGA).<sup>29</sup>

### 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.<sup>19</sup> Esta definición tuvo una rápida y universal aceptación y es la utilizada actualmente.

#### **Tipos de metaplasia. Descripción de los tres tipos de metaplasia**

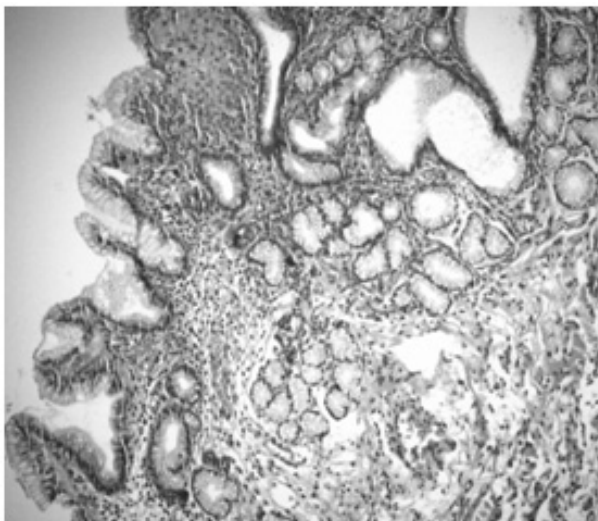
En 1976, Paull y cols. en el laboratorio de la *Harvard Medical School* estudiaron a 11 pacientes con esófago de Barrett tomando biopsias guiadas por manometría para localizar el EEI y tomar biopsias

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.<sup>17</sup>

*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.



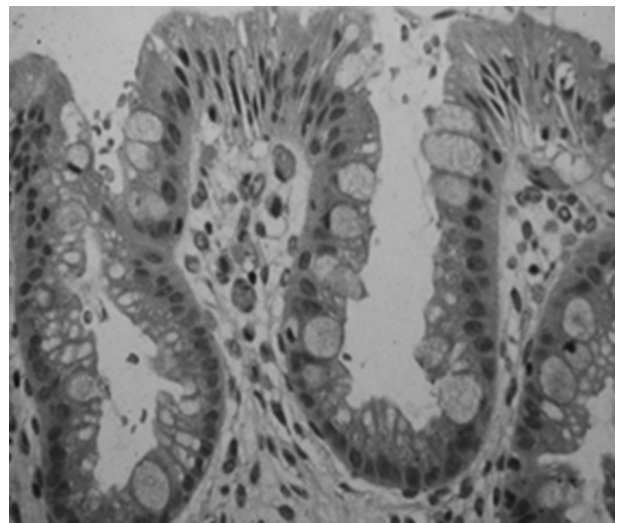
**Figura 4.** Metaplasia cardinal

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.<sup>30</sup> 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.<sup>31</sup>

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.<sup>32</sup>

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 ( $\geq 1$  cm) encima de la UEG y confirmado histológicamente con biopsias.<sup>33</sup>

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%  $p = ns$ .<sup>34</sup> Además se han observado anomalías moleculares similares en la metaplasia cardial y en la metaplasia intestinal sin evidencias de displasia.<sup>35,36</sup>

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.<sup>29</sup>

### **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.<sup>37</sup> 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.<sup>38</sup> Se estima que se necesitan al menos 8 biopsias al azar para detectar MI.<sup>39</sup> 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.<sup>40</sup> 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.<sup>41</sup>

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.<sup>41,42</sup>

**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.<sup>43</sup>

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.

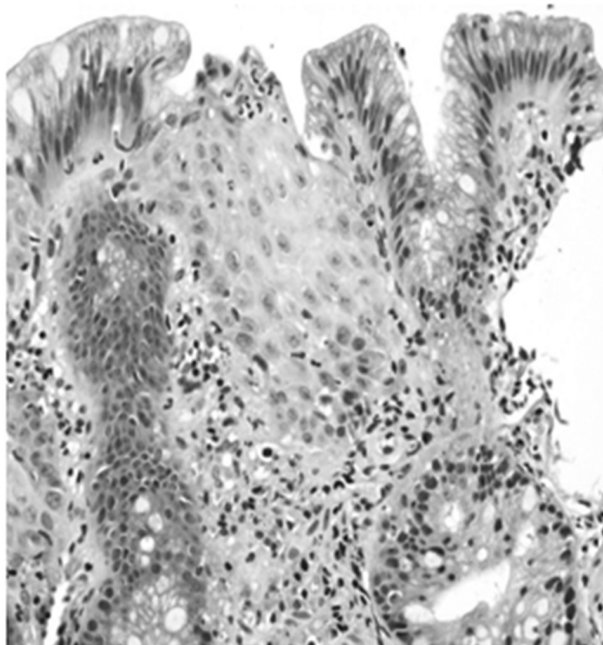


Figura 6. Indefinido para displasia

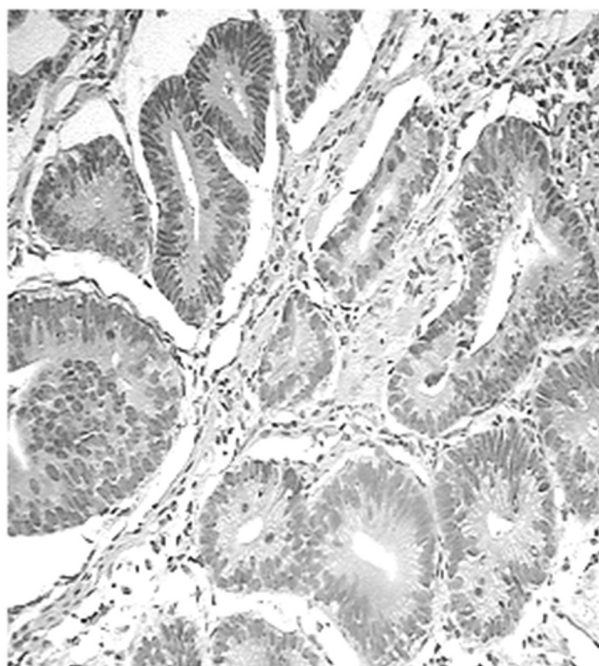


Figura 7. Displasia de bajo grado

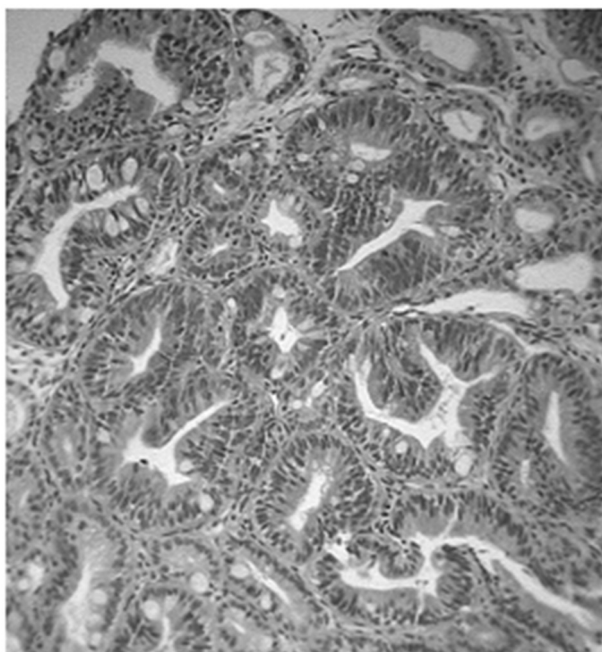


Figura 8. Metaplasia intestinal con displasia de alto grado

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.<sup>44</sup> 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;<sup>45</sup> 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 multivariados<sup>46</sup> (véase Fig. 9).

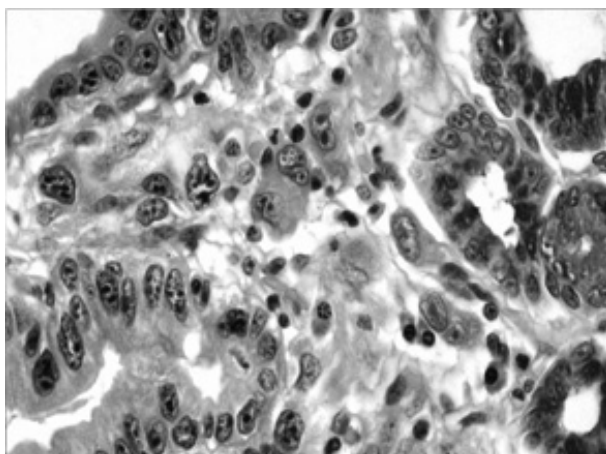


Figura 9. Carcinoma intramucoso

### 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.<sup>47-50</sup>

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- $\alpha$ , 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 y el aumento de la fracción G2 tetraploide, por lo cual son utilizados solo en protocolos de investigación.<sup>51-54</sup>

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.<sup>55</sup>

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.<sup>56</sup> 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%.<sup>57</sup>

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

da entre el 5 y el 15%.<sup>58</sup> 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.<sup>59</sup>

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.<sup>60, 61</sup>

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.<sup>62</sup>

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 experimentalmente<sup>13</sup> y en el seguimiento de pacientes con esofagitis erosiva.<sup>12</sup> 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.<sup>63</sup>

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.<sup>64</sup>

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.<sup>65</sup> 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,<sup>66</sup> 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).

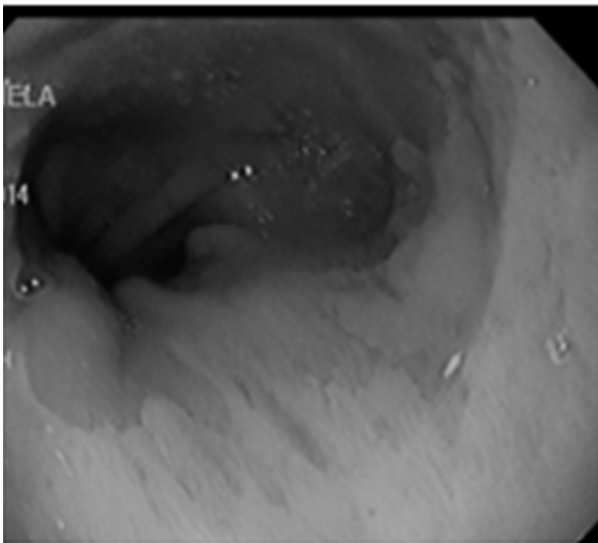


Figura 10. Pliegues gástricos y metaplasia columnar

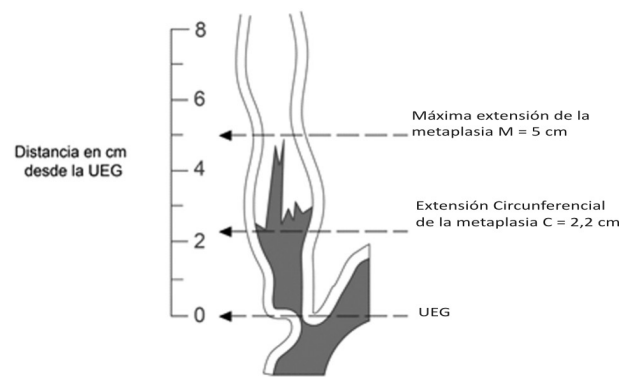


Figura 11. Esquema de la Clasificación de Praga para esófago de Barrett

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.<sup>67</sup>

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.<sup>24</sup>

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.<sup>68</sup>

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.<sup>69</sup>

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.<sup>70</sup>

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).<sup>71</sup>

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.<sup>72</sup>

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.<sup>73-75</sup>

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,<sup>76</sup> 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.<sup>77</sup>

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.<sup>78-80</sup>

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%.<sup>78</sup>

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.<sup>81</sup>

¿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.<sup>82,83</sup>

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.<sup>28, 84</sup>

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.<sup>85</sup> 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.<sup>86-88</sup>

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.<sup>89</sup>

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.<sup>90</sup> 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.<sup>91</sup>

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.<sup>92-95</sup>

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.
- Tilstone 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 Gynecol 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;265(10):1287-9.
- Blot WJ, Devesa SS, Fraumeni JF Jr. Continuing climb in rates of esophageal adenocarcinoma: an update. *JAMA.* 1993; 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;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;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 esophagogastrotomy. *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, Hoefl 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.<sup>1</sup>

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;<sup>2-5</sup> por ello muchos pacientes son medicados con doble dosis de IBP, una de ellas nocturna.<sup>6</sup>

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.<sup>7</sup>

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.<sup>8</sup> El reflujo provoca irritación e inflamación crónica de la mucosa esofágica, dos factores involucrados en la carcinogénesis en distintos tejidos.<sup>9</sup>

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.<sup>10</sup>

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.<sup>11</sup> 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.<sup>12</sup>

Por entonces, en algunos centros de referencia, muchos de estos pacientes se operaban por tórax para lograr una mejor disección esofágica en el mediastino<sup>13,14</sup> 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.<sup>15</sup> 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.<sup>16</sup> 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).<sup>17</sup> 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.<sup>18, 19</sup>

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.<sup>20</sup>

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.<sup>21</sup>

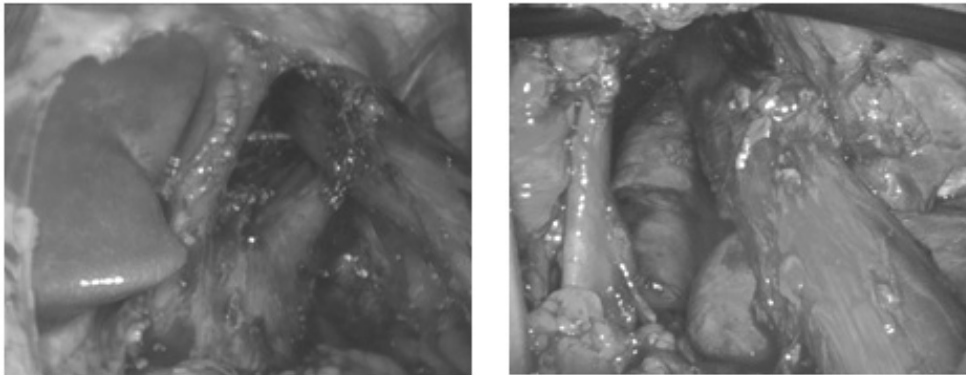
Es claro que los resultados de la cirugía antirreflujo en el EB fueron variando con el tiempo, influenciados por las modificaciones en la definición. A partir de la inclusión, como EB, de todos los pacientes con metaplasia intestinal (MI) en el esófago distal independientemente de la longitud de la metaplasia 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%.<sup>22-24</sup>

**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.<sup>25</sup>

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.<sup>26</sup>

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  $\geq 3$  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.<sup>27,28</sup>

En la década de 2000 fueron comunicadas numerosas observaciones de regresión especialmente de LGD a MI o de MI a desaparición de la metaplasia.<sup>23,29,30</sup>

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.<sup>23, 24, 31</sup>

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.<sup>32</sup>

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

### **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.<sup>35</sup> 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.<sup>36</sup> 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.<sup>37</sup>

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.<sup>23,32</sup>

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  $\geq 2$  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  $\geq 10$  años de evolución, LSBE, LGD y la presencia de esofagitis.<sup>38</sup> El riesgo de cáncer se incrementa por cada cm de metaplasia.<sup>39</sup>

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.<sup>34</sup>

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.<sup>40</sup>

Las teorías<sup>41</sup> 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).<sup>42,43</sup>

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.<sup>44</sup> 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.<sup>45</sup>

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%.<sup>36</sup>

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.<sup>42, 46</sup> 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).<sup>46</sup> 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.<sup>47</sup>

### **Otros fármacos como quimioprevención en Barrett**

Se ha sugerido el uso de aspirinas o antiinflamatorios no esteroides (AINE) como quimioprevención en Barrett,<sup>48</sup> 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.<sup>47</sup>

### **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.<sup>44,49</sup> 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.<sup>33,50</sup>

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.<sup>51</sup>

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.<sup>52,53</sup> 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.<sup>54</sup>

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.<sup>55</sup> La cirugía antirreflujo poco eficaz podría ser un factor de riesgo para desarrollar adenocarcinoma en pacientes con EB.<sup>54,55</sup>

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.<sup>56</sup> 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.<sup>57,58</sup>

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 quimio-preventivo, llamativamente sostiene: *Evidencia circunstancial disponible sostiene el uso de IBP como una estrategia de quimiopreención en pacientes con esófago de Barrett.*<sup>47</sup>

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.<sup>59</sup>

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.<sup>60</sup>

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%.<sup>61</sup> 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%.<sup>62</sup>

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.<sup>63</sup> 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.<sup>64</sup>

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.<sup>65,66</sup>

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.<sup>67</sup> 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.<sup>68</sup>

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).<sup>69</sup>

### 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.<sup>70</sup>

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 HALO<sup>360</sup> principal RFA, para tratamiento circunferencial, y el sistema HALO<sup>90</sup>, 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 HALO<sup>360</sup> 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 HALO<sup>360</sup> 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/cm<sup>2</sup> y 40 W/cm<sup>2</sup> son los regímenes más eficaces para la ablación de todo el espesor del epitelio.<sup>71,72</sup>

La RFA focal de esófago de Barrett puede llevarse a cabo con el sistema HALO<sup>90</sup>. Este sistema está básicamente compuesto por un catéter de ablación endoscópica montado y un generador de energía similar al generador de HALO<sup>360</sup>, 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/cm<sup>2</sup> y 40 W/cm<sup>2</sup> 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 HALO<sup>360</sup>

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.<sup>73</sup>

El HALO<sup>360</sup> y los procedimientos de ablación HALO<sup>90</sup> 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 HALO<sup>360</sup>, 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 HALO<sup>360</sup> 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.

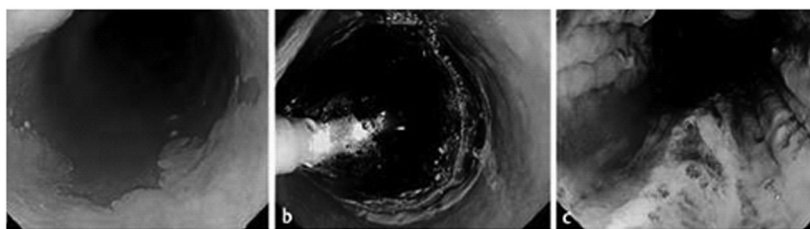


Figura 4. Ablación endoscópica con HALO<sup>360</sup>

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.<sup>90</sup>

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.<sup>74</sup>

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%.<sup>75-78</sup> 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.<sup>79</sup>

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.<sup>80</sup>

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).<sup>81</sup>

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.<sup>82</sup>

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).<sup>83</sup>

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).<sup>84-86</sup> 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%.<sup>87</sup>

### 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;<sup>88</sup> 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.<sup>89</sup>

Las tasas informadas de MI enterrada con ablación previa o sin ella varían desde 0 a 98%.<sup>88,90</sup> 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.<sup>91</sup> 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.<sup>91,92</sup> 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%).<sup>90</sup> 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.<sup>92,93</sup>

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.<sup>94</sup> 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.<sup>95</sup>

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.<sup>96</sup> Sin embargo, el único trabajo existente en la literatura que compara los resultados a mediano plazo pos-RFA entre pacientes con y sin funduplicatura previa al tratamiento endoscópico ha demostrado que no existen diferencias significativas en su evolución.<sup>97</sup>

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.<sup>98-100</sup>

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.<sup>74, 101</sup>

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.<sup>102-104</sup> Sin embargo, la morbimortalidad de la esofagectomía, aunque muy baja en centros de referencia con cirujanos experimentados, genera reticencias.<sup>105</sup>

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.<sup>69</sup>

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%.<sup>106</sup>

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 duodenojejunosomy 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.<sup>1</sup>

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.<sup>2</sup>

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.<sup>3,4</sup>

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.<sup>5,6</sup>

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.<sup>7</sup>

### 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.<sup>8,9</sup>

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.<sup>10</sup> 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%.<sup>11</sup>

### Clasificación

Siguiendo las recomendaciones del Roma III, la ERGE-NERD se clasifica en tres grupos:<sup>12</sup>

- 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.<sup>13</sup>

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.<sup>14</sup>

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.<sup>15</sup>

### 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.<sup>16</sup>

### 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

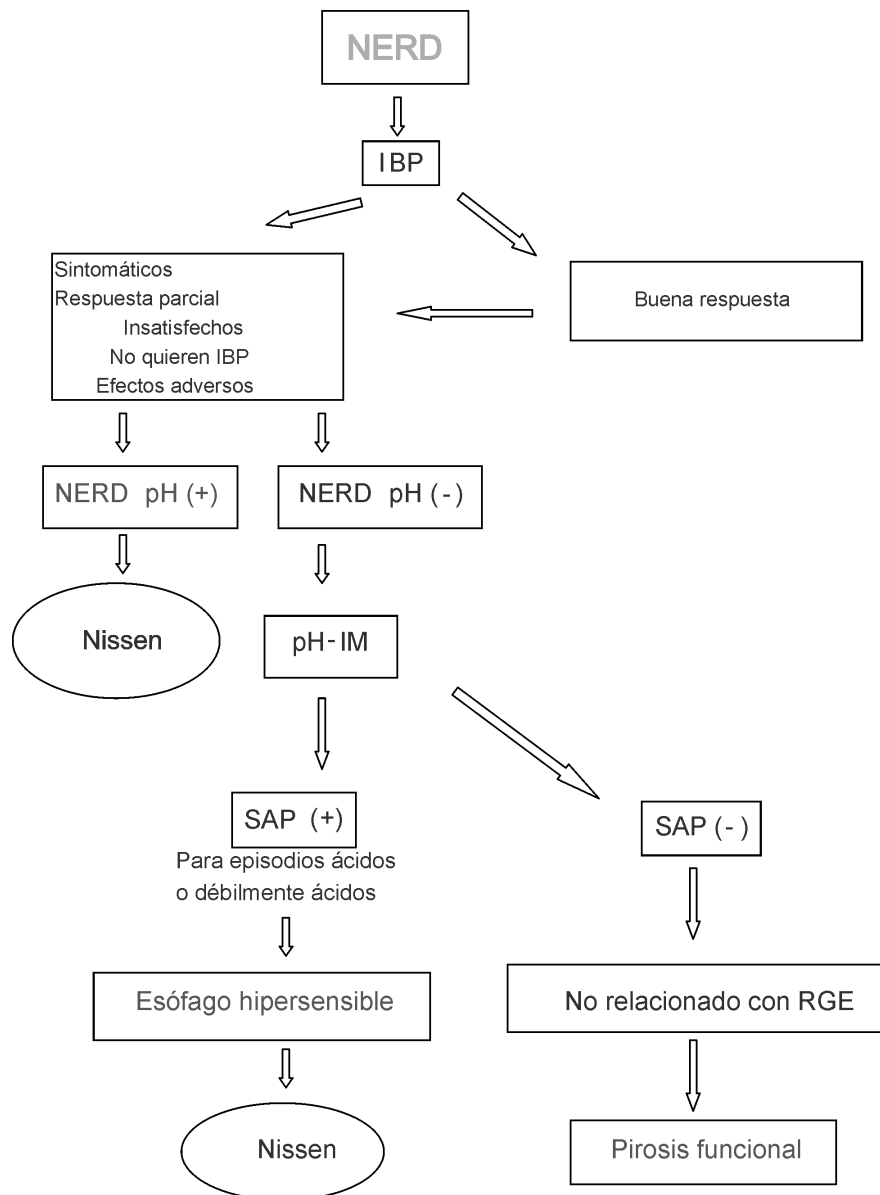


Figura 1. NERD. Algoritmo de estudio y tratamiento

pHmetría patológica independientemente del daño de la mucosa.<sup>17</sup>

**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.<sup>18</sup>

#### *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.<sup>17-19</sup>

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.<sup>20</sup>

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.<sup>21</sup>

Con la funduplicatura, la reducción de los síntomas y el uso de IBP en el posoperatorio alejado son similares en ERD y en NERD.<sup>17, 21</sup>

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.<sup>22</sup>

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.<sup>23</sup>

Algunos resultados han demostrado mayor prevalencia de disfagia posoperatoria en pacientes con NERD que en pacientes con ERD.<sup>17,21</sup>

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.<sup>7</sup>

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.<sup>24,25</sup>

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.<sup>26</sup>

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.<sup>25</sup>

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.<sup>27</sup>

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.<sup>28</sup>

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.<sup>29</sup> 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 ( $P < 0,001$ ).<sup>30, 31</sup>

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.<sup>32</sup>

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 (-).<sup>30</sup>

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.<sup>33</sup> 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.<sup>34</sup>

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.<sup>35</sup>

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 ( $\leq 30$  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.<sup>36</sup>

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.<sup>37</sup>

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.<sup>38</sup>

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.<sup>39</sup> 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.<sup>40,41</sup>

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.<sup>42-44</sup> 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/m<sup>2</sup>.

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.<sup>1</sup> La prevalencia de ERGE en la población general ha sido estimada entre el 12 y el 30%<sup>2</sup> y en los obesos entre 37-72%.<sup>3,4</sup>

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.<sup>5</sup>

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.<sup>6</sup>

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.<sup>7</sup>

Para otros autores, las relajaciones transitorias del EEI serían el mecanismo más importante de la ERGE en los obesos.<sup>8</sup> 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.<sup>9</sup> 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.<sup>10</sup>

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.**<sup>11-13</sup> 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 tórax<sup>14</sup> y conociendo que los pacientes obesos presentan mayor incidencia de hernia hiatal que los pacientes con BMI normal por los factores descriptos anteriormente,<sup>15,16</sup> 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.<sup>17,18</sup> 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.<sup>18</sup> 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.<sup>19</sup>

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.<sup>20</sup>

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.<sup>21</sup>

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.<sup>22</sup> 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.<sup>23</sup>

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.<sup>24</sup>

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.<sup>25</sup> 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.<sup>26</sup>

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

1. 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.
2. 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.
3. Hagen J, Deitel M, Khanna RK, Ilves R. Gastroesophageal reflux in the massively obese. *Int Surg*. 1987;72:1-3.
4. Lundell L, Ruth M, Sandberg N, Bove-Nielsen M. Does massive obesity promote abnormal gastroesophageal reflux?. *Dig Dis Sci*. 1995;40:1632-5.
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.
6. 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.
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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Musunuru S, Gould JC. Perioperative outcomes of surgical procedures for symptomatic fundoplication failure: a retrospective case-control study. *Surg Endosc*. 2012;26:838-42.
16. 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.
17. 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.
18. Pérez AR, Moncure AC, Rattner DW. Obesity adversely affects the outcome of antireflux operations. *Surg Endosc*. 2001;15:986-9.
19. 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.
20. Anvari M, Bamehriz F. Outcome of laparoscopic Nissen fundoplication in patients with body mass index C35. *Surg Endosc*. 2006;20(2):230-4.
21. 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
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.<sup>1</sup> 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%.<sup>2,3</sup>

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.<sup>4</sup> 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).<sup>5</sup> 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.<sup>6</sup>

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.<sup>7</sup> Sin embargo, con el seguimiento alejado se comenzaron a informar recidivas en un rango entre 2-30%, tanto sintomáticas como anatómicas.<sup>8-13</sup> Si bien algunas de estas pueden ser tratadas con medicación con aceptables resultados, muchas requieren una cirugía de revisión.<sup>14</sup> 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.<sup>19</sup> En 1995, el grupo de DeMeester en Los Ángeles comunicó 10 gastroplastias de Collis sobre 104 cirugías antirreflujo.<sup>15</sup> 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.<sup>1</sup> El grupo de Hunter en el año 2003 informó 16 (11,2%) Collis-Nissen sobre 143 cirugías antirreflujo realizadas en 1 año.<sup>16</sup> El grupo italiano en su estudio multicéntrico que incluyó 8 centros refirió una prevalencia del 20% de esófago acortado.<sup>17</sup> Durand, en un estudio reciente en la Argentina, comunicó un 6,4% de Collis-Nissen sobre 171 cirugías antirreflujo.<sup>18</sup> 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.<sup>1-5,20</sup>

### ¿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:<sup>1</sup>

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.<sup>21</sup> 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.<sup>22</sup>

### **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.<sup>1-23</sup>

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.<sup>24</sup>

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.<sup>25</sup>

### **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,<sup>26</sup> 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.<sup>27</sup> 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.<sup>28</sup>

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.<sup>29</sup>

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.<sup>(30)</sup> 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.<sup>31</sup>

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 thoracoscopically 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.



