

PROGRESOS EN GASTROENTEROLOGÍA

Puesta al día en el reflujo gastroesofágico



Jordi Serra Pueyo*

CIBERehd, Unidad de Motilidad y Trastornos Funcionales Digestivos, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

Recibido el 29 de octubre de 2013; aceptado el 18 de noviembre de 2013
Disponible en Internet el 17 de diciembre de 2013

PALABRAS CLAVE

Reflujo
gastroesofágico;
Bolsillo ácido;
Impedancia;
Alginato

Resumen El reflujo gastroesofágico es un trastorno muy frecuente que se caracteriza clásicamente por la presencia de pirosis retroesternal y/o regurgitación ácida que mejora con fármacos que disminuyen el contenido ácido del estómago. Sin embargo, y especialmente en los pacientes con enfermedad no erosiva, la respuesta a los inhibidores de la bomba de protones es insatisfactoria en aproximadamente uno de cada 3 pacientes, por lo que en estos casos se deberá intentar establecer un diagnóstico de certeza, y una estrategia terapéutica diferenciada. En los últimos años se han producido avances en el conocimiento de la fisiopatología del reflujo, como es la identificación del papel que el sobrenadante ácido posprandial (*acid pocket*) desempeña en la producción de reflujo, avances tecnológicos que permiten diferenciar el reflujo ácido, no ácido y débilmente ácido y avances en el tratamiento del reflujo con fármacos que intentan actuar sobre la función barrera de la unión esofagagástrica.

© 2013 Elsevier España, S.L. y AEEH y AEG. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Gastroesophageal
reflux;
Acid pocket;
Impedance;
Alginate

Update on gastroesophageal reflux disease

Abstract Gastroesophageal reflux disease is a highly frequent disorder classically characterized by the presence of heartburn and/or acid regurgitation that improves with drug therapy that reduces acid content in the stomach. However, especially in patients with non-erosive disease, response to proton pump inhibitors is unsatisfactory in approximately 1 out of 3 patients, and consequently, in these patients, it is important to establish a definitive diagnosis and an alternative therapeutic strategy. In the last few years, advances have been made in knowledge of the physiopathology of reflux, such as identification of the role of the acid pocket in producing reflux, technological advances that allow differentiation among acid reflux, non-acid reflux and slightly acid reflux, and advances in the treatment of reflux with drugs that attempt to act on the barrier function of the esophagogastric junction.

© 2013 Elsevier España, S.L. and AEEH y AEG. All rights reserved.

El reflujo gastroesofágico es un trastorno muy frecuente que se caracteriza clásicamente por la presencia de pirosis retroesternal y/o regurgitación ácida. En la mayoría de casos estos síntomas responden a la ingesta de antiácidos

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: jserrap.germanstrias@gencat.cat

de inhibidores de la bomba de protones (IBP), por lo que el diagnóstico y manejo de los pacientes no supone grandes dificultades. Sin embargo, el efecto de los antiácidos es transitorio, y especialmente en los pacientes con enfermedad no erosiva la respuesta a los IBP es insatisfactoria en aproximadamente uno de cada 3 pacientes, por lo que en estos casos se deberá intentar establecer un diagnóstico de certeza y una estrategia terapéutica diferenciada¹. En los últimos años se han producido avances en el conocimiento de la fisiopatología del reflujo, como es la identificación del papel que el sobrenadante ácido posprandial (*acid pocket*) desempeña en la producción de reflujo², avances en la tecnología que nos permiten identificar el reflujo ácido, no ácido y débilmente ácido³ y avances en el tratamiento del reflujo con fármacos que intentan actuar sobre la función barrera de la unión esofagogástrica en lugar de limitarse a actuar inhibiendo la acidez del estómago^{4,5}. En este artículo vamos a repasar la situación actual del reflujo gastroesofágico en nuestro medio, y a hacer una puesta al día de estos nuevos conceptos y de su papel dentro del manejo diario del paciente con reflujo gastroesofágico.

Definición y epidemiología

El reflujo gastroesofágico se define como el paso del contenido gástrico a través del cardias hacia el esófago. El reflujo gastroesofágico es un fenómeno fisiológico que se produce a diario en todos los individuos, y que debe diferenciarse de la enfermedad por reflujo gastroesofágico, que se define como todos aquellos síntomas y signos que se producen a causa del contacto excesivo del contenido gástrico con la mucosa esofágica⁶.

La prevalencia del reflujo es alta. Estudios epidemiológicos españoles muestran que la prevalencia de pirosis y/o regurgitación entre la población general es superior al 30%^{7,8}. Sin embargo, la mayoría de sujetos refieren que estos síntomas son poco frecuentes, aproximadamente el 70% de los sujetos los padecen un máximo de 2 días por semana, y más de 3 de cada 4 sujetos los consideran de intensidad leve. Así pues, nos encontramos ante un trastorno muy prevalente, pero con una mayoría de sujetos afectados de síntomas ocasionales y de intensidad leve.

Diversos factores se han asociado a la presencia de reflujo gastroesofágico, pero en muchos casos la evidencia existente es muy escasa. Uno de los factores asociados al reflujo y que cada vez va cobrando mayor relevancia es el sobrepeso y la obesidad. Un estudio epidemiológico español publicado sobre una población de más de 2.000 sujetos muestra que los factores independientes asociados a reflujo son un índice de masa corporal superior a 25, la hipercolesterolemia y el consumo diario de tabaco⁸. Los datos sobre la obesidad son epidemiológicamente muy relevantes, si tenemos en cuenta que este es un problema creciente en la población española. Otro estudio del año 2012 sobre una población de 2-15 años de edad de las diferentes comunidades autónomas de España, muestra que más del 15% de los niños tienen sobrepeso en todas las comunidades autónomas, y en algunas comunidades cerca del 15% de los niños cumplen criterios de obesidad infantil⁹. Así pues, este problema creciente que va a tener serias repercusiones sobre diferentes enfermedades en los próximos años también se

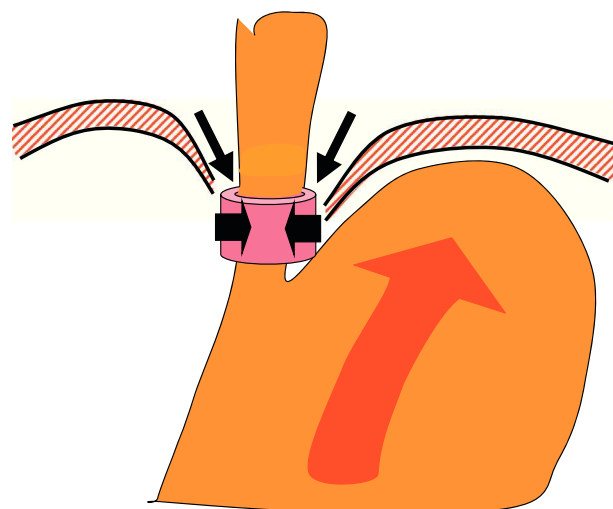


Figura 1 Mecanismos antirreflujo: el ángulo de Hiss, junto con la zona de alta presión generada por el esfínter esofágico inferior, y el refuerzo de los pilares del diafragma, interaccionan para redireccionar los ascensos del contenido gástrico hacia el fondo, e impedir el paso libre del contenido gástrico hacia el esófago.

prevé que incida negativamente sobre el reflujo gastroesofágico.

Mecanismos patofisiológicos

Unión esofagogástrica

La premisa para que se produzca reflujo gastroesofágico es la incontinencia de la función barrera de la unión esofagogástrica. Esta función barrera se produce por la acción sinérgica de diversos factores: el ángulo de Hiss, que facilitará que el material que refluye se desplace hacia el fondo del estómago, el esfínter esofágico inferior (EEI), que crea una zona de alta presión que obstaculiza el paso del material a este nivel, y los pilares diafragmáticos, que crean un refuerzo externo muscular sobre toda esta zona (fig. 1). El fallo de estos mecanismos puede resultar en incontinencia de la unión esofagogástrica y favorecer el reflujo¹⁰. Básicamente el reflujo gastroesofágico se produce en 3 situaciones¹¹:

1. Relajación transitoria del EEI: en condiciones normales el EEI presenta una contracción tónica sostenida que impide el paso de material a su través. Cuando nosotros tragamos se produce una relajación del EEI que dura unos 4-6 seg y permite el paso del material ingerido al estómago. La relajación transitoria del EEI consiste en la relajación espontánea del esfínter esofágico inferior, no relacionada con la deglución, que favorece el paso del contenido gástrico hacia el esófago (fig. 2). La relajación transitoria del EEI es la causa más frecuente de reflujo gastroesofágico en pacientes con esofagitis¹¹.
2. Hipotonía del EEI: consiste en un EEI que tiene un tono basal bajo, lo que favorece el libre paso del contenido entre el estómago y el esófago.

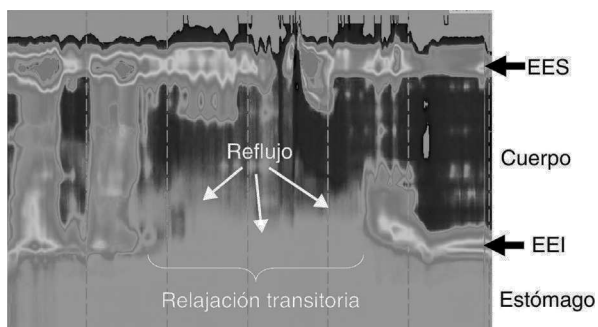


Figura 2 Reflujo gastroesofágico durante una relajación transitoria del esfínter esofágico inferior (EEI). El líquido gástrico (tonalidad gris clara) atraviesa la unión esofagogastrica coincidiendo con una relajación espontánea del EEI, que finaliza con una débil contracción del cuerpo esofágico que aclara del esófago el material refluído. EES: esfínter esofágico superior.

3. Aumento de la presión abdominal: en algunas ocasiones el incremento de la presión del abdomen puede exceder a la presión de la unión esofagogastrica, por lo que se produce reflujo. Este mecanismo es importante en pacientes obesos y en sujetos que realizan movimientos como agacharse o levantar pesos, que conllevan un incremento de la presión intraabdominal.

Características y distribución del material refluído

En función del grado de acidez del material refluído el reflujo gastroesofágico puede dividirse en reflujo ácido, cuando el pH del material refluído es menor a 4, reflujo débilmente ácido, cuando el pH oscila entre 4 y 7, y reflujo no ácido, cuando el pH es mayor a 7. La presencia conjunta de ácido y pepsina en contacto con la mucosa esofágica favorece la lesión de la mucosa, que también depende del volumen del material refluído, y de que este alcance zonas proximales del esófago¹². Así, los pacientes con enfermedad erosiva presentan episodios de reflujo más voluminosos y con distribución más proximal¹³. Se ha descrito que la coexistencia de reflujo gástrico con reflujo duodenal se asocia a una mayor prevalencia de lesión mucosa, lo que apoya el papel del reflujo de sales biliares y enzimas pancreáticas en la esofagitis por reflujo¹⁰.

Aclaramiento esofágico

Una vez que se produce el reflujo gastroesofágico uno de los factores que va a determinar su gravedad es el tiempo durante el cual el material refluído está en contacto con la mucosa del esófago. La disminución de la motilidad del cuerpo esofágico está frecuentemente asociada al reflujo gastroesofágico, si bien no se conoce si es la causa o la consecuencia de daño producido por el ácido (fig. 3)¹⁰. En algunas enfermedades, como en la esclerodermia, se produce una aperistalsis del cuerpo esofágico, que va a ocasionar frecuentemente reflujo gastroesofágico grave en estos pacientes.

Hernia de hiato

El papel de la hernia de hiato en el reflujo gastroesofágico ha sufrido mucha controversia a lo largo de los años. Hoy en día está bien establecido que la hernia de hiato es un factor favorecedor importante del reflujo, ya que condiciona la pérdida del refuerzo de los pilares diafragmáticos y favorece la distensibilidad de la unión esofagogastrica, crea un reservorio gástrico supradiafragmático y se asocia a una disminución del tono basal del EEI^{14,15}.

Cámara gástrica posprandial (*acid pocket*)

En condiciones basales el contenido del estómago es ácido, con un pH muy bajo, alrededor de 1, debido a la secreción de ácido clorhídrico. Durante la ingesta los alimentos se mezclan con las secreciones gástricas y se produce un efecto *buffer* que neutraliza parcialmente la acidez del estómago. Llama la atención que en muchos pacientes un gran número de los episodios de reflujo se producen durante el periodo posprandial, cuando en teoría no hay ácido en el estómago. Estudios realizados en Escocia, mediante la retirada paulatina de un sensor de pH introducido en el estómago durante el periodo posprandial, han puesto de manifiesto que en la parte superior del estómago se crea una pequeña cámara ácida, y que esta va a estar relacionada con el reflujo posprandial^{2,16}. Así, la distancia entre la cámara ácida y el epitelio escamoso esofágico es menor en pacientes con reflujo gastroesofágico que en controles, y la longitud de la cámara ácida es también mayor en los pacientes con reflujo². Igualmente, la posición de la cámara ácida va a estar mucho más próxima al epitelio escamoso del esófago en sujetos con hernia de hiato de gran tamaño¹⁷.

Vaciamiento gástrico

En teoría el vaciamiento gástrico va a determinar la cantidad de material gástrico que puede refluír hacia el esófago. Sin embargo, los datos publicados sobre el papel de la alteración del vaciamiento gástrico sobre el reflujo son controvertidos, y estudios recientes muestran que se asocia con reflujo menos ácido¹⁸.

Aspectos clínicos: síntomas y clasificación del reflujo

Los síntomas principales del reflujo gastroesofágico son la pirosis retroesternal y la regurgitación ácida, que característicamente mejoran con la ingesta de antiácidos o antisecretorios. Sin embargo, hay pacientes que presentan síntomas atípicos o poco característicos, como el dolor torácico de origen no cardiológico o la disfonía y la tos crónica. Asimismo, las consecuencias que tiene el reflujo sobre la mucosa no son uniformes, ya que hay un grupo de pacientes que presentan pirosis sin que se produzca lesión mucosa, mientras en otros pacientes sí que se produce lesión.

La clasificación de Montreal (tabla 1) se ha desarrollado para dividir el reflujo gastroesofágico en función de todas estas variables⁶. En esta clasificación los autores dividen el reflujo gastroesofágico en función de la presencia o no de

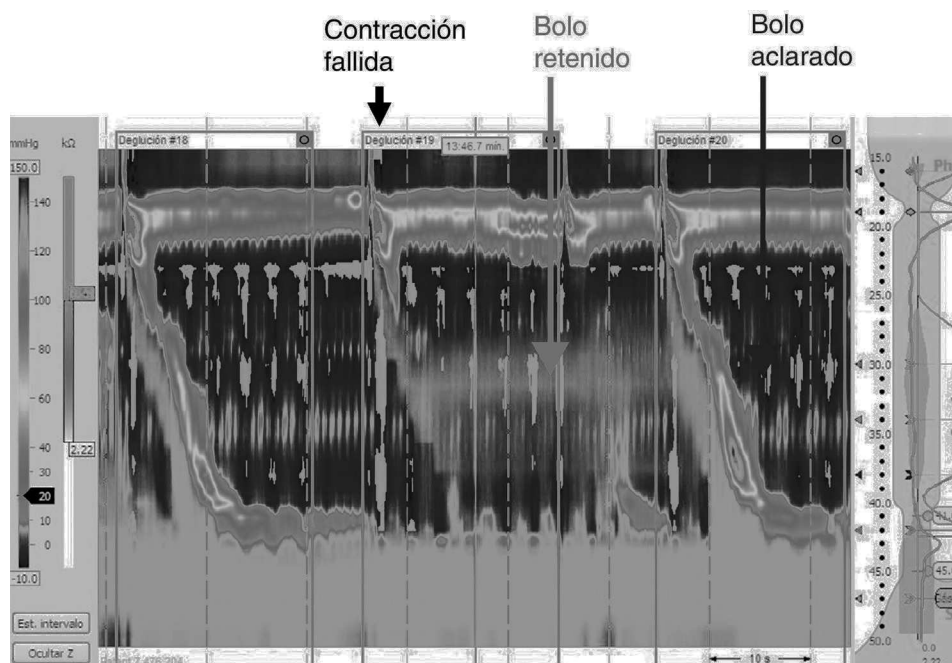


Figura 3 Manometría esofágica combinada con impedancia en un paciente con hipocontractilidad del cuerpo esofágico asociada a reflujo. Observar que entre 2 contracciones esofágicas normales se produce una onda fallida que se asocia a una retención del bolo de líquido ingerido (tonalidad gris clara) en el cuerpo del esófago. La siguiente onda peristáltica aclara todo el contenido líquido del esófago.

afectación esofágica en síndromes esofágicos y síndromes extraesofágicos respectivamente. A su vez, los síndromes esofágicos se dividen en función de si hay o no lesión mucosa en síndromes sintomáticos, que corresponden a la enfermedad por reflujo no erosiva y síndromes con lesión mucosa. Estos últimos abarcan todo el espectro de lesiones esofágicas, desde los diferentes grados de

esofagitis por reflujo, esófago de Barret y adenocarcinoma. Por su lado, los síndromes extraesofágicos se dividen entre aquellos síntomas que tienen una asociación bien establecida con el reflujo, y aquellos en que la asociación se ha propuesto, pero no se ha establecido. Si bien esta clasificación ha sido controvertida, lo cierto es que cubre de forma bastante extensa la mayor parte del espectro del reflujo gastroesofágico tal y como lo conocemos en la actualidad.

Tabla 1 Clasificación de Montreal del reflujo gastroesofágico

1. Síndromes esofágicos
 - a. Síndromes sintomáticos
 - Síndrome de reflujo típico
 - Síndrome de dolor torácico
 - b. Síndromes con lesión esofágica
 - Esofagitis
 - Estenosis
 - Esófago de Barret
 - Adenocarcinoma
2. Síndromes extraesofágicos
 - a. Síndromes con asociación establecida
 - Tos
 - Laringitis
 - Asma
 - Erosiones dentales
 - b. Síndromes con asociación propuesta
 - Faringitis
 - Sinusitis
 - Fibrosis pulmonar idiopática
 - Otitis media recurrente

Diagnóstico del reflujo gastroesofágico

En una gran mayoría de los pacientes el diagnóstico de reflujo gastroesofágico es simplemente clínico. Ante un paciente con síntomas esofágicos característicos (pirosis y/o regurgitación ácida) que remiten con antiácidos o antisecretorios no es preciso realizar pruebas diagnósticas adicionales¹⁹.

En los pacientes con dolor torácico o con síntomas extraesofágicos como la disfonía y la tos crónica, en los que se sospecha que estos pueden estar causados por reflujo, se ha recomendado realizar tratamiento con dosis dobles de IBP durante 8-12 semanas. Si con el tratamiento remiten los síntomas se puede considerar establecido el diagnóstico de reflujo y no será necesario realizar más pruebas diagnósticas²⁰. Sin embargo, en una revisión reciente esta estrategia es debatida, y se considera que debería reservarse para los pacientes que además de síntomas atípicos también presenten síntomas típicos de reflujo, y que aquellos pacientes que no presenten síntomas típicos deberían estudiarse antes de iniciar ninguna terapia¹.

Las pruebas diagnósticas se reservan para 3 grupos de pacientes:

1. Pacientes que presenten signos de alarma que hagan sospechar otra enfermedad o complicación del reflujo gastroesofágico: estos incluyen disfagia, regurgitación sanguinolenta o hematemesis, melena, anemia y síndrome tóxico.
2. Pacientes refractarios al tratamiento con dosis plenas de IBP en los que se sigue sospechando de que el reflujo gastroesofágico es la causa de los síntomas.
3. Pacientes en los que se planea hacer tratamiento quirúrgico del reflujo.

El estudio del reflujo siempre se iniciará mediante pruebas de imagen, y las pruebas funcionales se realizarán una vez que las pruebas de imagen hayan descartado una enfermedad esofagagástrica causante de los síntomas del paciente.

Fibrogastroscoopia

Es la primera prueba a realizar. La gastroscopia puede resultar normal en los pacientes con enfermedad no erosiva, pero puede poner de manifiesto las lesiones esofágicas en los pacientes con enfermedad erosiva. La posibilidad de encontrar una endoscopia positiva varía en función del uso previo de IBP. Así, en asistencia primaria, cuando la endoscopia se realiza inmediatamente a los pacientes que acuden con síntomas típicos de reflujo, se obtienen hallazgos endoscópicos en más de la mitad de los pacientes²¹. Por el contrario, se ha reportado que menos del 7% de los pacientes con pirosis refractaria al tratamiento presentan hallazgos en la endoscopia²². La gastroscopia permite también la toma de biopsias, especialmente importante en los pacientes con esófago de Barret. Algunos autores recomiendan la toma de biopsias en todos los pacientes con sospecha de reflujo en los que la mucosa es macroscópicamente normal, ya que una proporción de estos pacientes puede padecer esofagitis eosinofílica²². Sin embargo, esta medida puede ser difícil de realizar en la práctica clínica diaria, por lo que la indicación de biopsia se suele reservar a pacientes con ERGE refractaria al tratamiento médico convencional o aquellos que cursen con disfagia o impactación alimentaria.

La gastroscopia puede dar un diagnóstico inmediato de reflujo, ya que la presencia de esofagitis en el tercio inferior del esófago, con o sin otras complicaciones de la enfermedad por reflujo gastroesofágico como la estenosis péptica o el esófago de Barrett, son diagnósticos de enfermedad por reflujo gastroesofágico y no precisarán de mayor estudio diagnóstico. Sin embargo, en muchos casos la gastroscopia no va a poner de manifiesto ninguna lesión esofágica, todo lo más la presencia de una hernia de hiato, o la impresión de que el cardias es laxo cuando se realiza una retroversión del endoscopio. Estos signos no son en ningún caso diagnósticos de reflujo gastroesofágico, y se requerirá completar el estudio de este paciente con pruebas de función esofágica para establecer el diagnóstico de enfermedad por reflujo gastroesofágico.

Tránsito baritado de esófago

A diferencia de la endoscopia, que puede resultar diagnóstica en muchos casos, la exploración radiológica del esófago no suele revelar información determinante en caso de sospecha de enfermedad por reflujo gastroesofágico. Los hallazgos más sugestivos serán la visualización de posibles complicaciones del reflujo, como la presencia de ulceraciones en el esófago distal o estenosis esofágicas.

Otros signos de menor valor diagnóstico son la observación de la presencia de una hernia de hiato, o el reflujo de contraste baritado desde el estómago hasta el esófago. Es importante resaltar que estos signos en ningún caso son diagnósticos de enfermedad por reflujo gastroesofágico. Si bien la hernia de hiato es un factor predisponente al reflujo gastroesofágico, muchas personas tienen hernia de hiato sin padecer reflujo, y viceversa¹⁴. Igualmente, como hemos comentado anteriormente, es normal que se produzca reflujo gastroesofágico en determinadas circunstancias²³, y la observación de reflujo de un material de contraste pesado y no fisiológico como el bario al poner a un sujeto en Trendelenburg no tiene ningún valor diagnóstico de enfermedad por reflujo gastroesofágico. Por todo ello, la mayoría de guías de práctica clínica no consideran el tránsito baritado de esófago como una prueba a realizar en el estudio del reflujo gastroesofágico^{24,25}.

Manometría esofágica

Consiste en el estudio de la motilidad esofágica mediante una sonda que mide la presión a distintos niveles del esófago. La manometría esofágica nos aporta datos importantes en los pacientes con reflujo gastroesofágico, pero no nos va a permitir diagnosticar la enfermedad por reflujo gastroesofágico²⁵. La utilidad de la manometría en los pacientes con sospecha de reflujo es: a) permite la localización exacta del esfínter esofágico inferior, lo que es fundamental para colocar la sonda de pH-metría correctamente en los pacientes en los que se planea realizar esta prueba²²; b) pone de manifiesto la presencia o no de un esfínter esofágico inferior hipotónico, que es un mecanismo de reflujo en aproximadamente 1/3 de los pacientes¹¹; y c) permite valorar la afectación de la motilidad esofágica asociada al reflujo, principalmente la hipocontractilidad esofágica y la aperistalsis¹⁰. Esto es especialmente importante en los pacientes que van a ser sometidos a cirugía antirreflujo para prevenir complicaciones posquirúrgicas como la disfagia.

Manometría esofágica con impedanciometría simultánea

Existen sondas que combinan la presencia de sensores de presión con electrodos que permiten valorar la impedancia eléctrica. La impedancia nos permite valorar el avance del bolo ingerido, simultáneamente al registro de la actividad motora del esófago. Si bien su uso para el diagnóstico del reflujo es innecesario, sí que puede ser de ayuda para valorar el fallo del aclaramiento esofágico en pacientes con hipocontractilidad esofágica²⁶, y en algunas ocasiones puede

mostrar el reflujo coincidiendo con la relajación espontánea del EEI (figs. 2 y 3).

pH-metría esofágica ambulatoria de 24 horas

Es la prueba fundamental para diagnosticar reflujo gastroesofágico^{22,24,25,27}. Consiste en la introducción de un sensor de pH en el esófago, que se fija 5 cm por encima del borde superior del esfínter esofágico inferior. Este sensor se conecta a un aparato externo que va a almacenar los datos obtenidos por el sensor de pH de forma continua para su posterior análisis. El análisis del reflujo ácido se realiza mediante la cuantificación del tiempo de pH por debajo de 4, tanto en supino como en posición erguida, el número de episodios de reflujo y la duración de cada uno de estos episodios²³.

La pH-metría de 24 h puede realizarse mediante una sonda que se introduce por la nariz, y que se conecta por su extremo proximal a un aparato externo de almacenamiento de datos. Esta sonda puede tener uno o varios sensores de pH, lo que también permite discernir cuál es la extensión proximal del reflujo ácido.

Existe comercializada una cápsula para medir pH que se fija mediante una aguja en el esófago, y transmite las señales obtenidas mediante radiofrecuencia al aparato externo para el almacenamiento de datos. Este sistema tiene la ventaja de que el sujeto no tiene una sonda colocada durante la prueba, lo que permite hacer una vida más normal y con menos molestias, y permite alargar el periodo de registro a 48 h²⁸. Sin embargo, el coste de estas cápsulas es muy elevado, su colocación debería realizarse mediante endoscopia oral y solo permiten la valoración de pH en un solo nivel, lo que ha limitado mucho su uso.

La limitación principal de las pruebas de pH-metría es que solo permiten diagnosticar el reflujo ácido.

pH-metría con impedanciometría ambulatoria

Se trata de un avance que permite la medición simultánea de reflujo ácido, débilmente ácido, no ácido y reflujo gaseoso²⁹. Consiste en la introducción y fijación de una sonda que además del sensor de pH incorpora electrodos que generan un campo eléctrico que permite valorar la resistencia (impedancia) eléctrica entre ellos. Como el líquido es un buen conductor eléctrico, cuando se produce un reflujo se va a observar una reducción de la impedancia que asciende en dirección caudo-oral. La medición simultánea del pH nos permite caracterizar la acidez del material refluido (fig. 4). La situación inversa se observa cuando se produce un reflujo gaseoso (eructo), ya que el gas es un mal conductor eléctrico que incrementará la impedancia eléctrica.

La pH-metría con impedancia resulta especialmente útil para el estudio de los pacientes que presentan síntomas refractarios al tratamiento con IBP, y puede realizarse bien suspendiendo los fármacos antisecretores, como debe hacerse para diagnosticar el reflujo, o bien manteniendo el tratamiento antisecretor, si se desea valorar las causas de un fracaso de tratamiento¹.

Tabla 2 Tratamiento del reflujo gastroesofágico

Disminución de la acidez gástrica
<i>Antiácidos</i>
<i>Antisecretores: IBP, ranitidina, famotidina</i>
Fortalecimiento de la barrera esofagogástrica
<i>Medidas dietético-posturales</i>
<i>Fármacos</i>
<i>Gabaérgicos: baclofeno</i>
<i>Procinéticos: eritromicina, azitromicina</i>
<i>Alginatos</i>
<i>Cirugía antirreflujo</i>
<i>Otros: estimulación eléctrica, tratamientos endoscópicos...</i>

Tratamiento del reflujo gastroesofágico

El tratamiento del reflujo gastroesofágico puede hacerse fundamentalmente mediante 2 opciones: medidas para disminuir la acidez gástrica y medidas para obstaculizar el reflujo del contenido gástrico (tabla 2).

Medidas para disminuir la acidez gástrica

Son las más usadas y las que han mostrado mayor eficacia para el tratamiento del reflujo gastroesofágico¹. Pueden conseguirse mediante la administración de antiácidos que producen un efecto *buffer*, rápido y transitorio sobre el ácido del estómago, o mediante la administración de fármacos antisecretores que reducen la secreción de ácido. Los antisecretores tardan más en reducir la acidez gástrica pero tendrán un efecto más profundo y prolongado³⁰. Los fármacos antisecretores incluyen los fármacos clásicos con acción sobre los receptores histamínicos como la ranitidina o la famotidina, y los fármacos IBP como el omeprazol, que producirán una reducción más intensa de la secreción ácida³¹. En pacientes con enfermedad erosiva el grado de curación de las lesiones mucosas depende del grado de inhibición de la acidez gástrica, por lo que los fármacos IBP han mostrado tasas de curación superiores al 90%, y deben considerarse como fármacos de primera elección en pacientes con lesiones mucosas^{25,31}. Sin embargo, en los pacientes con síntomas esporádicos y leves puede considerarse un tratamiento a demanda. Este puede realizarse con antiácidos o con fármacos antihistamínicos, que han mostrado ser más eficaces³⁰. El problema del tratamiento del reflujo con fármacos que disminuyen exclusivamente la acidez gástrica es que no se evita el reflujo gastroesofágico, sino que lo que se hace es evitar exclusivamente el reflujo ácido. Así, se ha observado que mientras que en los pacientes con enfermedad erosiva la curación mucosa se obtiene en más del 90% de los tratados con IBP, la eficacia de los IBP en pacientes con enfermedad no erosiva baja a un 60-70% de los casos^{32,33}. Estudios combinando pH-metría e impedancia ambulatoria durante el tratamiento con IBP han mostrado que aproximadamente la mitad de estos pacientes no respondedores tenían persistencia de reflujo, mayoritariamente reflujo débilmente ácido o no ácido que se asociaba a los síntomas, mientras que en la otra mitad de los pacientes no se pudo demostrar ninguna asociación entre reflujo y los síntomas³⁴. Estos datos confirman que si bien la estrategia de abolir la secreción ácida

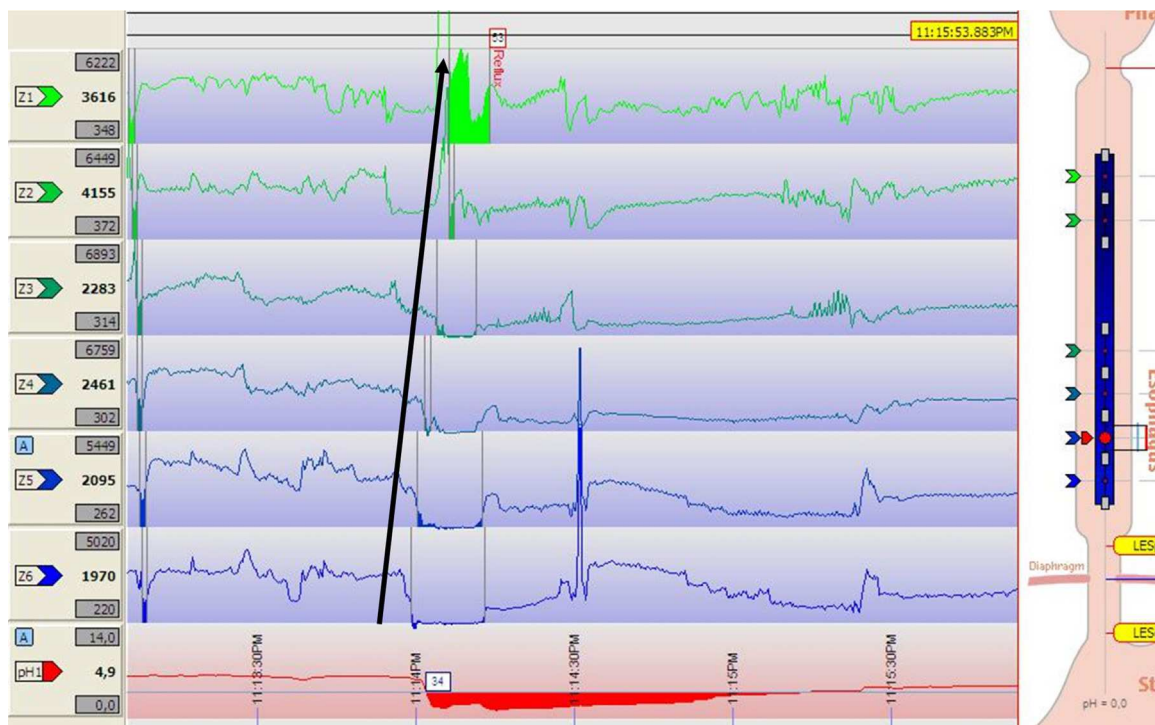


Figura 4 pH-impedanciometría ambulatoria. Se observa un episodio de reflujo como una caída de la impedancia en dirección retrógrada (ver flecha), que alcanza hasta zonas proximales del esófago. La medición simultánea de pH (canal inferior) permite determinar que se trata de un episodio de reflujo ácido.

del estómago es muy efectiva para obtener curación mucosa en pacientes con reflujo gastroesofágico, existe un porcentaje no despreciable de enfermos en los que el tratamiento intensivo con IBP no es suficiente para aliviar los síntomas producidos por el reflujo gastroesofágico, por lo que deben de intentarse otras estrategias de tratamiento.

Medidas para obstaculizar el reflujo gastroesofágico

Básicamente medidas dietético-posturales, medidas farmacológicas y medidas no farmacológicas

1. Medidas dietético-posturales: el primer paso en el tratamiento de cualquier paciente con reflujo gastroesofágico es evitar las situaciones que lo favorecen. Debe evitarse el consumo de sustancias que contienen xantinas (café, té, chocolate), comidas grasas y el consumo de bebidas alcohólicas. Se aconsejará al paciente que deje pasar un periodo mínimo de 3 h desde la última comida antes de acostarse. Se aconsejará no fumar, evitar las posturas que supongan un incremento de la prensa abdominal (agacharse, levantar pesos) y llevar ropa que no sea excesivamente ajustada. En algunos casos puede ser preciso aconsejar dormir con la cabecera de la cama levantada 30 cm y dormir acostado sobre el lado izquierdo. En casos de sobrepeso es importante el consejo dietético para la reducción de peso^{25,35}.
2. Medidas farmacológicas: se puede evitar el reflujo gastroesofágico con la administración de fármacos que inhiban las relajaciones transitorias del esfínter esofágico

inferior, fármacos procinéticos y fármacos que creen una barrera física que impida el reflujo.

Dentro del primer grupo de fármacos está comercializado en España el baclofeno, que es un fármaco que actúa sobre los receptores GABA del núcleo central del vago, inhibiendo las relajaciones transitorias del EEI³⁶. El baclofeno ha demostrado en estudios controlados con placebo disminuir el número de episodios de reflujo y el tiempo total de exposición al ácido, tanto en sujetos sanos como en pacientes con reflujo gastroesofágico^{5,37}. La principal limitación para su uso es la presencia de frecuentes efectos secundarios, principalmente náuseas, vértigo, somnolencia e hipotensión, por lo que se recomienda empezar con una dosis baja e ir incrementándola progresivamente. Estudios posteriores han valorado el efecto de agonistas gabaérgicos más específicos sobre el reflujo gastroesofágico, pero debido a su limitada eficacia y efectos adversos han sido retirados del mercado^{38,39}.

Los fármacos procinéticos se utilizaron internacionalmente en los años en que estuvo comercializada cisaprida, que en su momento demostró un beneficio sobre el reflujo gastroesofágico cuando se utilizaba conjuntamente con IBP. Sin embargo, este efecto no ha sido corroborado con nuevos fármacos agonistas 5HT₄, por lo que el uso de procinéticos no está actualmente recomendado en el tratamiento de ERGE⁴⁰. En España se dispone de cinitaprida cleboride y levosulpirida. Posiblemente el beneficio de estos fármacos reside en que favorecen el vaciamiento gástrico, lo que disminuye la relajación fúndica y del EEI, sin embargo su efectividad reduciendo el reflujo gastroesofágico no ha sido

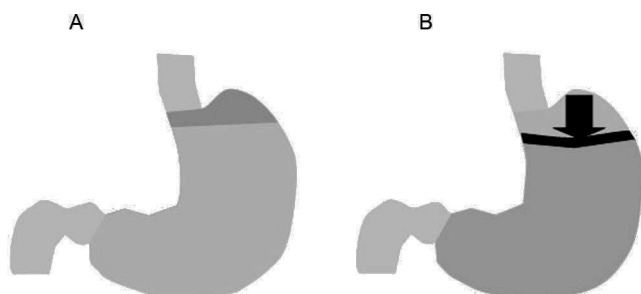


Figura 5 Efecto de acción del alginato sobre la cámara ácida posprandial. Tras la comida se genera una pequeña cámara con ácido (*acid pocket*) en la zona proximal del estómago (A). La ingesta de alginato crea una balsa o sobrenadante semisólido que flota por encima del líquido gástrico y desplaza la cámara ácida lejos de la unión esofagogástrica impidiendo el reflujo (B).

valorada en estudios controlados. Recientemente se ha publicado un estudio que demuestra que la azitromicina, un antibiótico macrólido con potente acción procinética, es capaz de desplazar la cámara ácida posprandial (*acid pocket*) hacia zonas más distales, alejadas de la zona de transición de los epitelios esofágico y gástrico, lo que ha demostrado estar relacionado con el reflujo posprandial⁴¹. Al igual que sucede con los fármacos que inhiben las relajaciones transitorias del EEI, es preciso que se desarrollen fármacos procinéticos potentes y específicos, para evitar los efectos secundarios y la creación de resistencias como consecuencia del uso de antibióticos con acción procinética.

El incremento físico de la barrera esofagogástrica se puede conseguir farmacológicamente con los alginatos. En España está comercializado Gaviscon®, que es una mezcla de alginato, bicarbonato sódico y carbonato de calcio. Estas sustancias, al reaccionar con el ácido del estómago, forman una especie de balsa o sobrenadante que flota encima del contenido gástrico lo que, actuando a modo de tapón, impide el reflujo gastroesofágico⁴² (fig. 5). Esta mezcla con alginato ha demostrado desplazar lejos de la unión esofagogástrica la cámara ácida posprandial⁴, y reducir el reflujo gastroesofágico en el periodo posprandial⁴³. Los alginatos en combinación con antiácidos han demostrado ser más eficaces que los antiácidos en monoterapia^{25,42}, y de acción más rápida que los antisecretores. La ventaja que ofrecen los alginatos es que al ser sustancias no absorbibles carecen de efectos sistémicos y son bien tolerados^{40,44}, por lo que pueden recomendarse en pacientes polimedicados o en pacientes embarazadas. Adicionalmente, los alginatos ejercen su efecto de forma rápida, por lo que son útiles para utilizar a demanda en aquellos pacientes que presentan episodios de reflujo poco frecuentes^{40,44}. Por otra parte, estudios recientes han demostrado que en aquellos pacientes que no responden adecuadamente a los IBP, la adición de alginato al IBP produce una mejoría en una proporción significativamente mayor de pacientes que en los pacientes que toman solo IBP⁴⁵, por lo que esta combinación podría recomendarse cuando no existe una respuesta adecuada a los IBP⁴⁰. Si bien lo lógico es pensar que el alginato ha de impedir todo tipo de reflujo, tanto ácido como no ácido, a día de hoy no existe

ningún estudio controlado valorando específicamente este aspecto.

3. Medidas no farmacológicas: el tratamiento no farmacológico clásico del reflujo ha sido y sigue siendo la funduplicatura de Nissen^{1,40}. La efectividad de esta cirugía es alta, comparable a la de los IBP, y en la mayoría de pacientes puede realizarse por vía laparoscópica, lo que disminuye el tiempo de recuperación y de ingreso hospitalario⁴⁶. La cirugía está indicada principalmente en pacientes que desarrollan efectos secundarios al tratamiento médico y en aquellos con síntomas nocturnos como tos y regurgitación que no responden adecuadamente al tratamiento médico¹. Otras medidas no farmacológicas que están en desarrollo son las técnicas de tratamiento endoscópico. De momento solo se dispone de resultados preliminares y habrá que esperar a tener estudios grandes con seguimiento a largo plazo antes de poder ubicarse dentro del arsenal terapéutico del reflujo. La implantación de neuroestimuladores a nivel del EEI ha mostrado en estudios preliminares una reducción del reflujo gastroesofágico y de los síntomas de los pacientes, por lo que esta técnica podría suponer una alternativa terapéutica de futuro si estos datos se confirman⁴⁷.

Conclusión

El reflujo gastroesofágico tiene una prevalencia superior al 30% de la población en España, aunque la gran mayoría de sujetos lo sufre de forma esporádica y con intensidad leve. El tratamiento clásico del reflujo se ha basado en la utilización de fármacos que actúan disminuyendo la acidez del estómago. De estos, los fármacos antisecretores han mostrado su efectividad en la curación de la esofagitis, pero esta efectividad disminuye de forma considerable cuando tratamos a pacientes con enfermedad no erosiva. Estudios utilizando pH-metría combinada con impedancia ambulatoria han demostrado que aproximadamente la mitad de los pacientes no respondedores persisten con reflujo, frecuentemente reflujo débilmente ácido o no ácido, asociado a la persistencia de síntomas durante el tratamiento. Asimismo, en los últimos años se ha reconocido un nuevo mecanismo patofisiológico implicado en la génesis del reflujo: la cámara ácida (*acid pocket*) que se ha relacionado con el reflujo durante el periodo posprandial. Estos datos ponen de manifiesto la necesidad de desarrollar nuevos tratamientos que actúen directamente incrementando la función barrera de la unión gastroesofágica. Fármacos procinéticos potentes, como los antibióticos macrólidos agonistas de la motilina, o los alginatos, que han sido comercializados en España recientemente, han demostrado desplazar la cámara gástrica posprandial lejos de la unión esofagogástrica, y se presentan como una buena alternativa para el tratamiento del reflujo, especialmente en pacientes que sufren pirosis posprandial. En concreto la combinación de alginatos e IBP ha mostrado ser eficaz en los pacientes que presentan una mala respuesta a los antisecretores. Igualmente se han desarrollado nuevos fármacos que actúan inhibiendo las relajaciones transitorias del EEI, pero los resultados de estos tratamientos son todavía contradictorios. Por último, cabe recordar que la funduplicatura sigue

siendo un tratamiento eficaz en los pacientes que tienen un reflujo gastroesofágico adecuadamente demostrado, y que nuevos tratamientos no farmacológicos, como tratamientos endoscópicos o implantación de neuroestimuladores, pueden convertirse en alternativas terapéuticas en un futuro no muy lejano.

Conflicto de intereses

El Dr. Jordi Serra es asesor médico externo de Reckitt Benckiser y participa en *advisory boards* de Almirall, Norgine y Shire.

Bibliografía

- Zerbib F, Sifrim D, Tutuian R, Attwood S, Lundell L. Modern medical and surgical management of difficult-to-treat GORD. *United European Gastroenterology Journal*. 2013;1:21–31.
- Clarke AT, Wirz AA, Manning JJ, Ballantyne SA, Alcorn DJ, McColl KE. Severe reflux disease is associated with an enlarged unbuffered proximal gastric acid pocket. *Gut*. 2008;57:292–7.
- Sifrim D, Castell D, Dent J, Kahrilas PJ. Gastro-oesophageal reflux monitoring: Review and consensus report on detection and definitions of acid, non-acid, and gas reflux. *Gut*. 2004;53:1024–31.
- Kwiatk MA, Roman S, Fareeduddin A, Pandolfino JE, Kahrilas PJ. An alginate-antacid formulation (Gaviscon Double Action Liquid) can eliminate or displace the postprandial «acid pocket» in symptomatic GERD patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34:59–66.
- Ciccaglione AF, Marzio L. Effect of acute and chronic administration of the GABA B agonist baclofen on 24 hour pH metry and symptoms in control subjects and in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Gut*. 2003;52:464–70.
- Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: A global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:1900–20.
- Diaz-Rubio M, Moreno-Elola-Olaso C, Rey E, Locke III GR, Rodriguez-Artalejo F. Symptoms of gastro-oesophageal reflux: prevalence, severity, duration and associated factors in a Spanish population. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;19:95–105.
- Ponce J, Vegazo O, Beltran B, Jimenez J, Zapardiel J, Calle D, et al. Prevalence of gastro-oesophageal reflux disease in Spain and associated factors. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23:175–84.
- Valdes PJ, Royo-Bordonada MA. Prevalence of childhood obesity in Spain: National Health Survey 2006-2007. *Nutr Hosp*. 2012;27:154–60.
- Boeckstaens GE. Review article: The pathophysiology of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26:149–60.
- Dodds WJ, Dent J, Hogan WJ, Helm JF, Hauser R, Patel GK, et al. Mechanisms of gastroesophageal reflux in patients with reflux esophagitis. *N Engl J Med*. 1982;307:1547–52.
- Bredenoord AJ, Weusten BL, Curvers WL, Timmer R, Smout AJ. Determinants of perception of heartburn and regurgitation. *Gut*. 2006;55:313–8.
- Cadiot G, Bruhat A, Rigaud D, Coste T, Vuagnat A, Benyedder Y, et al. Multivariate analysis of pathophysiological factors in reflux oesophagitis. *Gut*. 1997;40:167–74.
- Fein M, Ritter MP, DeMeester TR, Oberg S, Peters JH, Hagen JA, et al. Role of the lower esophageal sphincter and hiatal hernia in the pathogenesis of gastroesophageal reflux disease. *J Gastrointest Surg*. 1999;3:405–10.
- Pandolfino JE, Shi G, Curry J, Joehl RJ, Brasseur JG, Kahrilas PJ. Esophagogastric junction distensibility: A factor contributing to sphincter incompetence. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2002;282:G1052–8.
- McColl KE, Clarke A, Seenan J. Acid pocket, hiatus hernia and acid reflux. *Gut*. 2010;59:430–1.
- Beaumont H, Bennink RJ, De JJ, Boeckstaens GE. The position of the acid pocket as a major risk factor for acidic reflux in healthy subjects and patients with GORD. *Gut*. 2010;59:441–51.
- Emerenziani S, Sifrim D. Gastroesophageal reflux and gastric emptying, revisited. *Curr Gastroenterol Rep*. 2005;7:190–5.
- Lacy BE, Weiser K, Chertoff J, Fass R, Pandolfino JE, Richter JE, et al. The diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Am J Med*. 2010;123:583–92.
- Hershovici T, Achem SR, Jha LK, Fass R. Systematic review: The treatment of noncardiac chest pain. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35:5–14.
- Thomson AB, Barkun AN, Armstrong D, Chiba N, White RJ, Daniels S, et al. The prevalence of clinically significant endoscopic findings in primary care patients with uninvestigated dyspepsia: The Canadian Adult Dyspepsia Empiric Treatment-Prompt Endoscopy (CADET-PE) study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17:1481–91.
- Sifrim D, Zerbib F. Diagnosis and management of patients with reflux symptoms refractory to proton pump inhibitors. *Gut*. 2012;61:1340–54.
- Grupo Español de Motilidad Digestiva. Normal values in ambulatory oesophageal pH monitoring at two levels in Spain. *Rev Esp Enferm Dig*. 2010;102:406–12.
- Devault KR, Castell DO. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:190–200.
- Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica sobre ERGE. Manejo del paciente con enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). Guía de Práctica Clínica. Actualización 2007. Asociación Española de Gastroenterología. Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericano; 2007. Programa de Elaboración de Guías de Práctica Clínica en Enfermedades Digestivas desde la Atención Primaria a la Especializada. Barcelona: Elsevier Doyma SL; 2007.
- Roman S, Lin Z, Kwiatek MA, Pandolfino JE, Kahrilas PJ. Weak peristalsis in esophageal pressure topography: Classification and association with Dysphagia. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:349–56.
- Bredenoord AJ, Pandolfino JE, Smout AJ. Gastro-oesophageal reflux disease. *Lancet*. 2013;381:1933–42.
- Roman S, Mion F, Zerbib F, Benamouzig R, Letard JC, Bruley DV. Wireless pH capsule-yield in clinical practice. *Endoscopy*. 2012;44:270–6.
- Sifrim D. Acid, weakly acidic and non-acid gastro-oesophageal reflux: Differences, prevalence and clinical relevance. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2004;16:823–30.
- Tran T, Lowry AM, El-Serag HB. Meta-analysis: The efficacy of over-the-counter gastro-oesophageal reflux disease therapies. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25:143–53.
- Khan M, Santana J, Donnellan C, Preston C, Moayyedi P. Medical treatments in the short term management of reflux oesophagitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007:CD003244.
- Dean BB, Gano Jr AD, Knight K, Ofman JJ, Fass R. Effectiveness of proton pump inhibitors in nonerosive reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2:656–64.
- Lind T, Havelund T, Carlsson R, Anker-Hansen O, Glise H, Hernqvist H, et al. Heartburn without oesophagitis: Efficacy of omeprazole therapy and features determining therapeutic response. *Scand J Gastroenterol*. 1997;32:974–9.

34. Mainie I, Tutuian R, Shay S, Vela M, Zhang X, Sifrim D, et al. 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;55:1398–402.
35. Kaltenbach T, Crockett S, Gerson LB. Are lifestyle measures effective in patients with gastroesophageal reflux disease? An evidence-based approach. *Arch Intern Med*. 2006;166:965–71.
36. Zhang X, Meulemans ALG, Tack J, Janssens J, Sifrim D. Effect of baclofen on gastric-distension-induced transient LES relaxations and gastroesophageal reflux in cats. *Gastroenterology*. 2001;120:A220–1.
37. Koek GH, Sifrim D, Lerut T, Janssens J, Tack J. Effect of the GABA(B) agonist baclofen in patients with symptoms and duodeno-gastro-oesophageal reflux refractory to proton pump inhibitors. *Gut*. 2003;52:1397–402.
38. Boeckxstaens GE, Beaumont H, Hatlebakk JG, Silberg DG, Bjorck K, Karlsson M, 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.
39. Shaheen NJ, Denison H, Bjorck K, Karlsson M, Silberg DG. Efficacy and safety of lesogaberan in gastro-oesophageal reflux disease: A randomised controlled trial. *Gut*. 2013;62:1248–55.
40. Kahrilas PJ, Boeckxstaens G, Smout AJ. Management of the patient with incomplete response to PPI therapy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2013;27:401–14.
41. Rohof WO, Bennink RJ, de Ruigh AA, Hirsch DP, Zwinderman AH, Boeckxstaens GE. Effect of azithromycin on acid reflux, hiatus hernia and proximal acid pocket in the postprandial period. *Gut*. 2012;61:1670–7.
42. Williams DL, Haigh GG, Redfern JN. The symptomatic treatment of heartburn and dyspepsia with Liquid Gaviscon: A multicentre general practitioner study. *J Int Med Res*. 1979;7:551–5.
43. Rohof WO, Bennink RJ, Smout AJ, Thomas E, Boeckxstaens GE. An alginate-antacid formulation localizes to the acid pocket to reduce acid reflux in patients with gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013.
44. Kahrilas PJ, McColl K, Fox M, O'Rourke L, Sifrim D, Smout AJ, et al. The acid pocket: A target for treatment in reflux disease? *Am J Gastroenterol*. 2013;108:1058–64.
45. Manabe N, Haruma K, Ito M, Takahashi N, Takasugi H, Wada Y, 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.
46. Galmiche JP, Hatlebakk J, Attwood S, Ell C, Fiocca R, Eklund S, et al. Laparoscopic antireflux surgery vs esomeprazole treatment for chronic GERD: The LOTUS randomized clinical trial. *JAMA*. 2011;305:1969–77.
47. Rodriguez L, Rodriguez P, Gomez B, Ayala JC, Oksenberg D, Perez-Castilla A, et al. Long-term results of electrical stimulation of the lower esophageal sphincter for the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Endoscopy*. 2013;45:595–604.