

ESTUDIO FUNCIONAL DE LA ERGE

M. Rodríguez-Téllez¹, M. J. González Mariscal²

¹UGC Digestivo. Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla.

²Unidad Digestivo-Endoscopias. Clínica Arenal, Sevilla.

DEFINICIÓN

Según el *consenso de Montreal*¹, se define la enfermedad por reflujo gastro-esofágico (ERGE) como el paso de contenido gástrico al esófago que produce síntomas y/o complicaciones en el paciente. Esta definición tiene la ventaja de incluir tanto a pacientes que desarrollan esofagitis péptica y sus complicaciones como a los que únicamente manifiestan síntomas que deterioran su calidad de vida. Es una enfermedad con una alta prevalencia y en contra de la creencia de que se trata de una entidad de poca importancia, tiene un gran impacto sobre la calidad de vida de los pacientes y sobre la utilización de recursos (consultas médicas, absentismo laboral, etc.), por lo que es necesario realizar un abordaje efectivo y eficiente basado en la mejor evidencia disponible.

ANATOMIA FUNCIONAL DEL ESÓFAGO

El esófago es un órgano tubular que conecta la faringe con el estómago con dos zonas esfinterianas en sus extremos, esfínter esofágico superior (EES) y esfínter esofágico inferior (EEI).

En el adulto mide entre 20 y 25 cm desde el punto de máxima presión de EES hasta el borde proximal del EEI.

Sus funciones primordiales son el transporte del bolo alimenticio desde la boca hasta el estómago y controlar el ascenso retrogrado del contenido gástrico, tanto evitándolo como participando en su expulsión o aclaramiento (**Figura 1**).

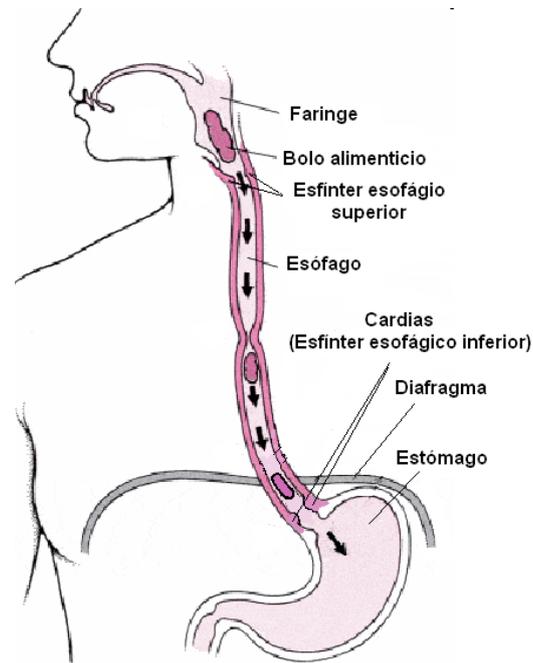


Figura 1. Anatomía Funcional del Esófago.

A pesar de su simplicidad tiene un alto grado de especialización motora.

Esfínter esofágico superior

Se sitúa entre la faringe y el esófago. Está formado fundamentalmente por el músculo cricofaríngeo, que es una banda de músculo estriado en forma de C cuyos extremos se fijan al cartílago cricoides, pero también contribuye a su presión la parte caudal del músculo constrictor inferior de la faringe y la parte más proximal del esófago cervical. Manométricamente tiene una longitud de 2-4 cm y es asimétrico, hallándose las máximas presiones en el eje A-P. En reposo mantiene un tono de contracción alto que aísla la faringe del esófago (presión en reposo 35-85 mmHg).

Sus principales funciones son:

- Impedir el paso de aire al esófago durante la inspiración.
- Facilitar el paso de los alimentos desde la faringe al esófago.
- Impedir el paso de material regurgitado o refluído a las vías respiratorias.
- Facilitar el paso de contenido esofágico a la faringe durante el vómito o los eructos.

Cuerpo esofágico

Es un tubo hueco que se extiende desde el EES hasta unión gastro-esofágica. Discurre por el mediastino posterior con importantes relaciones anatómicas. Su pared está formada por una capa mucosa de epitelio estratificado no queratinizado con función fundamentalmente de protección y escaso componente secretor; una capa submucosa de tejido conjuntivo que contiene vasos sanguíneos, linfáticos, fibras nerviosas y glándulas que secretan bicarbonato a la luz esofágica, está separada de la mucosa por la *muscularis mucosae*; dos capas musculares, una interna con fibras dispuestas de forma circular y una externa de fibras longitudinales, ambas están interdigitadas entre sí (**Figura 2**). La estructura de las capas musculares varía en sentido cráneo-caudal, así los 2/3 inferiores del esófago están formados por músculo liso y los 2-6 cm proximales por músculo estriado, el segmento de transición que contiene músculo estriado y liso tiene una longitud de unos 4-6 cm y se localiza a la altura del arco aórtico, en esta zona las contracciones peristálticas son más débiles.

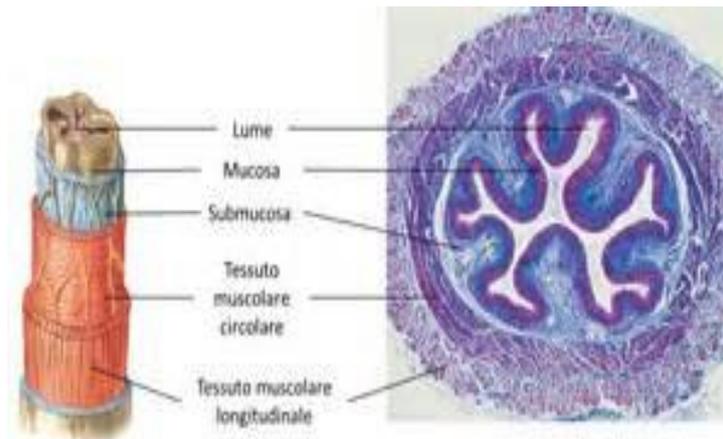


Figura 2. Estructura de la pared esofágica.

En reposo, el cuerpo del esófago muestra una actividad tónica que depende del músculo liso de la capa circular, este tono contribuye a que las paredes se mantengan colapsadas a pesar de la presión negativa intratorácica.

Esfínter esofágico inferior

Es una zona de alta presión localizada entre el esófago y estómago. Sus funciones principales son facilitar el paso de los alimentos desde el esófago al estómago y evitar el reflujo del contenido gástrico

hacia el esófago y las alteraciones de estas funciones son las responsables de la aparición de síntomas o lesiones.

El EEI no es un anillo muscular, sino que se considera un esfínter funcional constituido por un componente intrínseco formado por fibras de la capa muscular circular del esófago y de la unión gastroesofágica (fibras musculares lisas en *clasp* a la derecha y fibras musculares oblicuas gástricas en *sling* a la izquierda). Anatómicamente se identifica un engrosamiento de la capa muscular que es asimétrico, siendo máximo en la dirección de la curvatura mayor y con una longitud de unos 3 cm. El componente extrínseco del esfínter lo constituye el diafragma crural, que forma un canal muscular de unos 2,5 cm integrado fundamentalmente por el pilar derecho diafragmático. La línea Z, zona de transición escamo-columnar, se localiza en el centro del esfínter (**Figura 3**).

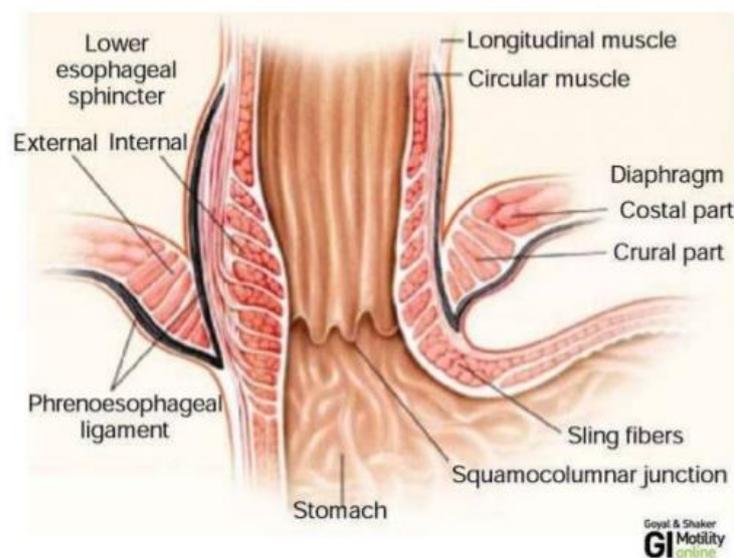


Figura 3. Anatomía del esfínter esofágico inferior.

El EEI mantiene un tono de presión en reposo, suficiente para superar el gradiente de presión gastroesofágico (presión media 20 mmHg, 10-30 mmHg). Este gradiente aumenta notablemente en la inspiración y es aquí donde contribuye el componente extrínseco del esfínter, el diafragma crural, que hace una pinza sobre el esfínter aumentando la presión lo suficiente para vencer el gradiente de presión gastroesofágico inspiratorio. La presión basal del esfínter varía en función de un gran número de factores como la acción de neurotransmisores, hormonas y péptidos, la composición grase o proteica de la comida, la posición corporal o la distensión gástrica.

Deglución

La deglución es el punto inicial de la actividad esofágica coordinada. Una rápida contracción faríngea transmite el bolo a través del EES relajado al esófago, desde que el EES se cierra comienza una contracción progresiva del esófago para empujar el bolo a través del EEI relajado hasta el estómago, esta onda peristáltica se produce por la contracción muscular de la capa circular fundamentalmente y tarda entre 6 y 8 segundos en recorrer el esófago. La amplitud de la onda varía en los distintos segmentos del esófago siendo más baja a unos 4-6 cm por debajo del EES, zona de transición del músculo estriado a liso. En una persona sana se producen unas 600 degluciones al día, de las que aproximadamente 1/3 están en relación con la ingesta, iniciadas por un mecanismo voluntario, peristalsis primaria y el resto son inconscientes, desencadenadas por la existencia de secreciones orales o restos de material intraesofágico, peristalsis secundaria.

Uno o dos segundos después del inicio de la deglución se produce una relajación del EEI, su presión cae hasta alcanzar una presión similar a la intragástrica y permanece así durante 6-10 segundos mientras la contracción peristáltica recorre el cuerpo esofágico, esta relajación va seguida de una contracción en la parte superior del esfínter que dura unos 7-10 segundos y que es la continuación de la contracción peristáltica del cuerpo esofágico. El EEI tiene una parte intrabdominal y una intratorácica por lo que el comportamiento con la inspiración es distinto en cada una de ellas, así en inspiración aumenta la presión en el componente abdominal y disminuye en el componente intratorácico, el punto donde ocurre este cambio es el llamado punto de inversión respiratoria (PIR).

En las personas sanas se producen relajaciones del EEI que no están en relación con el peristaltismo primario o secundario, sino que se producen inducidas por otros estímulos como la distensión gástrica a través de un reflejo vagal, son relajaciones de duración prolongada (10-30 segundos) y son responsables de la mayoría de los episodios de reflujo en la población sana, reflujo fisiológico.

Inervación esofágica

Esta alta especialización y coordinación de la función esofágica depende de una rica y compleja inervación. Los estímulos esofágicos son reconocidos por receptores situados en la pared esofágica, mecanorreceptores que responden a volúmenes de distensión y quimiorreceptores que responden a cambios en el pH, estos transmiten la información al SNC a través del sistema simpático (cadena ganglionar torácica desde donde llegan a la médula espinal) y parasimpático (nervio vago). Las aferentes

vagales tienen su sinapsis en el núcleo del tracto solitario. Las eferentes motoras centrales son de nuevo conducidas al esófago por el nervio vago. La inervación intrínseca está constituida por dos plexos nerviosos (plexos de *Auerbach* y *Meissner*) con una red neuronal excitadora, de tipo colinérgico, responsable de la contracción del músculo y otra inhibitoria mediada por óxido nítrico, responsable de la relajación.

EPIDEMIOLOGIA

Se estima que entre un 10% y 30% de la población occidental presenta síntomas típicos de reflujo gastro-esofágico al menos una vez por semana². En España la tasa se sitúa entre un 10% y 15%^{3,4} (**Tabla 1**).

	Año	N	País	Población	Cuestionario	Respuesta (%)	Prevalencia anual (%)	Síntomas al menos semanales (%)
Louis	2002	2000	Bélgica	General	No validado	-	28,4	12,2
Wong	2003	2209	China	General	CRGE	61	29,8	2,5
El-Serag	2004	496	EEUU	Trabajadores	CRGE	54		28
Díaz-Rubio	2004	2500	España	General	CRGE	71	31,6	9,8
Chiocca	2005	839	Argentina	General	CRGE	84	61,2	23
Cho	2005	1417	Corea	General	No validado	78		3,5
Lu	2005	2018	Taiwán	General	Roma II	70		6,6
Fujiwara	2005	6171	Japón	Trabajadores	No validado	84	44,1	
Ponce	2006	2156	España	General	Validado	45	33	(16)

Tabla. 1. Estudios epidemiológicos. poblacionales.

La ERGE afecta por igual a ambos sexos, sin embargo, la esofagitis, el esófago de *Barrett* y el adenocarcinoma son más frecuentes en los varones, pudiendo ser esta relación entre 2 y 7 veces superior. En cuanto a la edad, parece más prevalente en ancianos y presenta un mayor índice de complicaciones^{2,5} (**Tabla 2**).

Personas sanas	General	>65 años	
Al menos una vez al mes	15-44%	59%	
Semanal	10-14%	18.3%	
Diaria	4-7%	11,3%	
Embarazo	General	1º Trimestre	3º Trimestre
	9,8-81,5%	22%	72%

Tabla 2. Resumen de los datos epidemiológicos. n la enfermedad por reflujo gastroesofágico.

CLASIFICACIÓN

Clásicamente se consideró la ERGE como una enfermedad continua y progresiva, pero este concepto ha sido desplazado y aunque existen pacientes que se comportan de esta forma, la ERGE tiene formas de presentación y evolución diversas desde el principio⁶, estas formas independientes de la enfermedad estarían representadas por la enfermedad por reflujo no erosiva (ERNE), una forma erosiva (esofagitis) y el esófago de *Barrett*, siendo poco frecuente que la ERNE evolucione a esofagitis y esta, a *Barrett* (**Figura 4**).

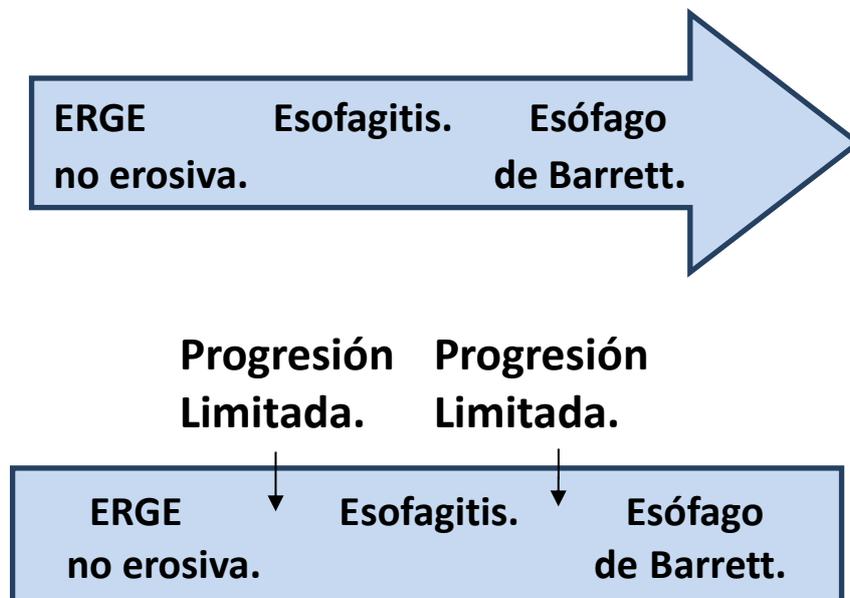


Figura 4. Modelo de presentación de la ERGE.

Las manifestaciones clínicas frecuentemente son similares en cualquiera de estas formas de presentación, así si hacemos referencia al tipo de síntomas podríamos distinguir entre dos tipos de síndromes, síndromes esofágicos y síndromes extraesofágicos¹ (**Figura 5**).

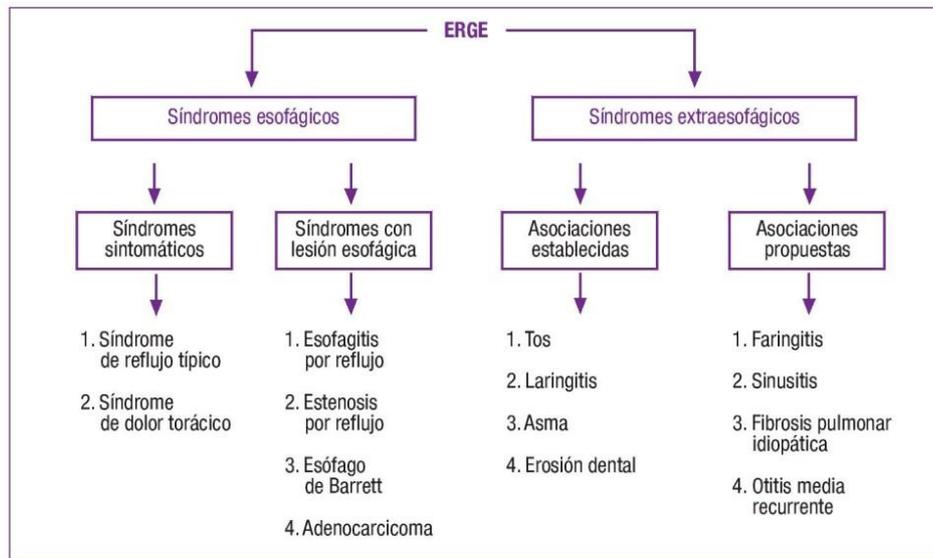


Figura 5. Clasificación de la ERGE en función de la presentación clínica¹.

Y si nos basamos en los resultados obtenidos en las exploraciones diagnósticas podríamos establecer la siguiente clasificación:

- ERGE erosiva: lesiones endoscópicas en relación con reflujo patológico.
- ERGE no erosiva: reflujo patológico sin lesiones mucosas.
- Esófago hipersensible: reflujo dentro de los límites fisiológicos con asociación sintomática positiva⁷.
- Pirosis funcional: ausencia de reflujo patológico y ausencia de relación sintomática⁸.

ETIOPATOGENIA

Existe una amplia gama de factores que promueven el desarrollo de episodios de reflujo⁹.

- Factores mecánicos: situaciones que provocan un aumento de la presión abdominal como el sobrepeso, el embarazo, la ropa ceñida, agacharse; adopción de una postura en decúbito. La obesidad central, propia de los varones, se ha asociado con mayor frecuencia y severidad del reflujo, lo que

podría explicar que el esófago de Barrett y el adenocarcinoma sean más prevalentes en el sexo masculino¹⁰.

- Factores que modifican la presión del EEI: como algunos alimentos y fármacos (**Tabla 3**).

Alimentos	
	Grasas
	Dulces
	Chocolate
	Cebolla
	Espicias
	Menta
	Bebidas carbonatadas.
	Cítricos
	Cafeína
	Alcohol
Hábitos	
	Tabaquismo
	Ingestas voluminosas
	Comer deprisa
	Ejercicio físico intenso
	Decúbito postprandial
	Decúbito lateral derecho
	Anteflexión del tronco.
Fármacos	
	Benzodiacepinas.
	Anticolinérgicos.
	Agonistas B.
	Antagonistas alfa.
	Calcioantagonistas.
	Dopamina.
	Teofilinas.
	Nitratos.
	Serotonica.
	Morfina.
	Prostaglandinas, Alendronato.
	Progesterona.
	Secretina.

Tabla 3. Factores que modifican la presión del EEI.

La ERGE surge como consecuencia de un desequilibrio entre mecanismos agresivos y defensivos de la mucosa¹¹⁻¹³.

- Factores agresivos: hacemos referencia a la secreción clorhidropéptica y a la presencia de sales biliares y enzimas pancreáticos que se postula que podrían tener un papel en el desarrollo de esófago de Barrett y adenocarcinoma. El ácido no es el responsable directo del daño mucoso, sino que actúa como favorecedor de la acción de la pepsina que precisa para su activación un pH inferior a 4, la acción proteolítica de la pepsina es la que provoca el daño epitelial.

- Factores defensivos:

- Barrera antirreflujo: constituida por el EEI que, como se ha explicado anteriormente, es un complejo mecanismo anatómico que impide el paso del contenido gástrico al esófago ya que mantiene una presión elevada capaz de vencer el gradiente esófago-gástrico, en los pacientes con reflujo esta presión puede estar disminuida, aunque el reflujo parece estar más relacionado con el aumento del número de relajaciones transitorias espontáneas del EEI que con una hipotonía. La hernia de hiato es simplemente un factor favorecedor del RGE, pero no juega un papel fundamental en su patogenia¹⁴, el retraso del vaciamiento gástrico es otro factor favorecedor, fundamentalmente en casos en los que está seriamente comprometido como en la estenosis pilórica y en la gastroparesia diabética.
- Aclaramiento esofágico: depende de dos aspectos diferenciados, por un lado, de una peristalsis adecuada y por otro de una adecuada secreción salivar por el contenido en bicarbonato de la saliva que actúa como neutralizador del ácido, así es sabido que la presencia de ácido en el esófago aumenta la producción de saliva con mayor viscosidad y con un pH mayor. La fuerza de la gravedad mejora el aclaramiento esofágico por razones obvias, de ahí el beneficio que algunos pacientes tienen con las medidas posturales. La existencia de un adecuado aclaramiento esofágico condiciona la duración de los episodios de reflujo y el tiempo que la mucosa permanece expuesta a la acción ácido-péptica tiene mayor repercusión que la frecuencia de los episodios de reflujo para el desarrollo de esofagitis. El tabaco disminuye el aclaramiento esofágico y disminuye la salivación.
- Resistencia del epitelio: va a depender de un adecuado flujo sanguíneo, de una correcta salivación, de la integridad de las uniones intercelulares (*tight junctions*) y de la producción de moco y bicarbonato por las células epiteliales.

- Tradicionalmente se ha sugerido un papel protector de la infección por *Helicobacter Pylori* en la ERGE, sin embargo, un metaanálisis reciente no han podido demostrar mayor incidencia de ERGE en pacientes en los que se erradicó *Helicobacter*¹⁵, por lo que no existe una evidencia suficiente para no realizar erradicación en pacientes con ERGE.

CLÍNICA

La presentación clínica de la ERGE puede ser tremendamente variada, tanto en cuanto a la severidad de los síntomas como a la presencia de síntomas típicos o atípicos de reflujo. Hay que subrayar que la severidad de los síntomas no tiene una buena correlación con la intensidad del reflujo. Consideramos enfermedad grave cuando la frecuencia de los síntomas es mayor de 2 veces por semana durante un periodo superior a 6 meses, se alivia de forma incompleta con tratamiento empírico y/o reaparece precozmente al suspender el tratamiento, o cuando aparecen síntomas de alarma como disfagia, odinofagia, pérdida de peso, anemia o sangrado. En estos casos se requiere la realización de pruebas para establecer un diagnóstico y plantear una actitud terapéutica a largo plazo¹⁶. En la **Tabla 4** se expone un listado de los posibles síntomas y manifestaciones de la ERGE.

Síntomas típicos	<ul style="list-style-type: none"> • Pirosis. • Regurgitación
Síntomas atípicos.	<ul style="list-style-type: none"> • Tos. • Disfonía. • Asma. • Dolor torácico.
Síntomas de alarma.	<ul style="list-style-type: none"> • Disfagia. • Odinofagia. • Pérdida de peso. • Anemia. • Hematemesis o melenas
Manifestaciones atípicas asociadas a los efectos del RGE¹.	<ul style="list-style-type: none"> • Laringitis péptica. • Neumonitis. • Sinusitis. • Laringoespasmo. • Caries. • Faringitis. • SAOS. • Otitis. • Rinitis.
Otros síntomas gastrointestinales frecuentemente observados en los pacientes con ERGE².	<ul style="list-style-type: none"> • Sialorrea. • Hipo. • Eructación. • Náuseas. • Vómitos. • Dolor epigástrico. • Alteraciones del ritmo intestinal.
<p>1 Requieren un alto índice de sospecha clínica para relacionar su patogenia con los efectos del RGE.</p> <p>2 Síntomas característicos de otros trastornos funcionales digestivos, incluyendo dispepsia funcional e intestino irritable, con los que existe solapamiento.</p>	

Tabla 4. Manifestaciones clínicas de la ERGE.

Los síntomas más frecuentes son la pirosis y la regurgitación, cuando ambos están presentes la probabilidad de la existencia de reflujo patológico se estima en un 70%. A continuación, definimos algunos de los síntomas más importantes:

- Pirosis: sensación de ardor o quemazón que asciende desde el estómago hacia el cuello.
- Regurgitación: paso espontáneo del contenido gástrico al esófago pudiendo llegar hasta la boca, puede originar manifestaciones pulmonares al pasar el material refluido a las vías respiratorias.
- Disfagia: dificultad para el paso del alimento. Si es intermitente y aparece tanto para líquidos como sólidos sugiere un origen motor, si es progresiva y de predominio a sólidos obliga a descartar una causa mecánica, estenosis.
- Odinofagia: dolor con la deglución, sugiere la presencia de ulceración.
- Dolor torácico: puede ser debido a la estimulación de los quimiorreceptores por el ácido o a la presencia de un trastorno motor secundario al reflujo. Plantea problemas de diagnóstico diferencial con el dolor de origen coronario y no es infrecuente que ambos coexistan por lo que la demostración de reflujo gastro-esofágico no exime de estudiar la existencia de isquemia coronaria.
- Síntomas respiratorios: pueden ir desde la tos crónica, laringitis y disfonía que podrían deberse a una irritación de la laringe por el ácido, aunque la evidencia de una asociación de estos síntomas con el reflujo es débil y suelen responder peor y de forma tardía al tratamiento antisecretor¹⁷; hasta la aparición de asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, con mayor evidencia de asociación con reflujo y que se explica por la presencia de microaspiraciones del contenido gástrico, un aumento de la reactividad bronquial y un reflejo mediado por el vago precipitado por la presencia de ácido en esófago distal¹⁸.

COMPLICACIONES

Como hemos mencionado anteriormente, la ERGE no es una enfermedad progresiva, así la mayor parte de los pacientes sin esofagitis al diagnóstico no la desarrollaran nunca y parte de los que presentan lesiones al diagnóstico regresaran a formas no erosivas con tratamiento. Sin embargo, existe un porcentaje de pacientes variable, según los estudios, entre un 0% y un 25% que pueden presentar progresión de la enfermedad y desarrollar complicaciones¹⁹, que pueden ir desde la esofagitis péptica que aparece en alrededor de un 5% de los pacientes con ERGE¹⁶, hasta el desarrollo de esófago de Barrett y adenocarcinoma de esófago.

- Esofagitis péptica: se manifiesta macroscópicamente como áreas de eritema y erosiones de la mucosa de intensidad variable, que pueden dar lugar al desarrollo de úlceras, estenosis y hemorragias. Según los hallazgos endoscópicos existen múltiples clasificaciones de la esofagitis en función de la gravedad, las más utilizadas son las de *Savary-Miller* y la de *Los Ángeles* que posee menor variabilidad interobservador (**Tabla 5**).

Savary-Miller (1977).	Los Ángeles (1999).
<p>I. Eritema o erosión única o múltiple no confluyente.</p> <p>II. Erosiones confluentes, no circunferenciales.</p> <p>III. Lesión circunferencial .</p> <p>IV. Lesiones crónicas: úlceras, estenosis, metaplasia cilíndrica y braquiesófago</p>	<p>A. Una o más erosiones mucosas < 5 mm que no se extienden entre dos pliegues mucosos.</p> <p>B. Ídem con tamaño >5 mm.</p> <p>C. La lesión supera el espacio entre dos pliegues, pero no el 75% de la circunferencia.</p> <p>D. La lesión afecta a más del 75% de la circunferencia.</p>

Tabla 5. Clasificaciones endoscópicas de la ERGE.

- Esófago de Barrett: consiste en una sustitución del epitelio escamoso normal del esófago por epitelio columnar estratificado de tipo intestinal, epitelio cilíndrico, al producirse reepitelización de las erosiones o úlceras. Aparece en relación con reflujo gastro-esofágico grave y de larga evolución, y parece tener un papel determinante el contenido biliopancreático. Su importancia viene dada por que es una lesión premaligna y su prevalencia en pacientes con ERGE sintomática puede llegar hasta un 4%. Se presenta de dos formas bien diferenciadas, una circunferencial que ocupa toda la circunferencia esofágica y una en forma de parches (**Figura 6**). La probabilidad de desarrollar displasia es independiente de la extensión y se estima que el riesgo de malignización es de un 0,50% al año²⁰.

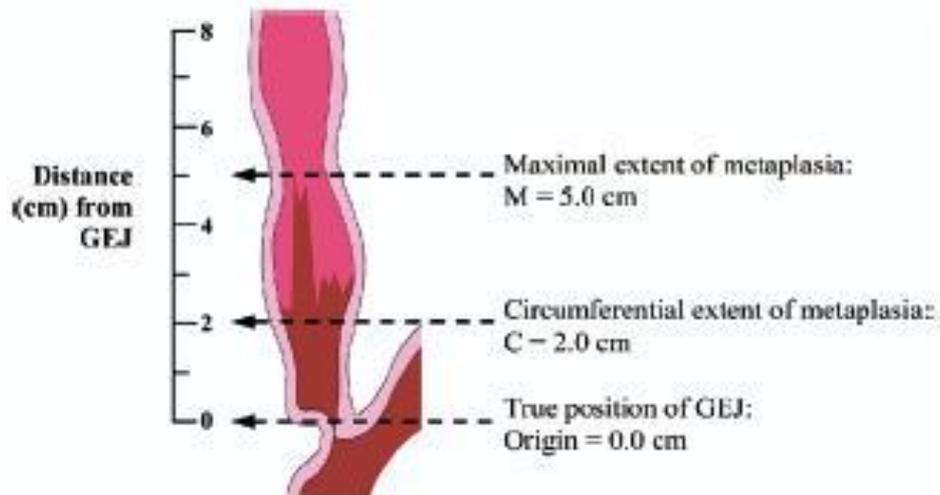


Figura 6. Clasificación de Praga del Esófago de Barrett. Cada segmento de Barrett se describe como su extensión circunferencial (C) y la máxima extensión longitudinal (M).

- Adenocarcinoma esofágico: asienta prácticamente siempre sobre esófago de Barrett, por lo que la clínica de reflujo frecuente, grave y de larga evolución es un factor de riesgo importante para el desarrollo de este tumor²¹.

DIAGNÓSTICO

La principal herramienta para realizar un enfoque adecuado de la ERGE es la historia clínica, que nos va a orientar sobre qué pacientes van a precisar la realización de pruebas complementarias o en cuáles podemos indicar tratamiento y valorar la respuesta sintomática. Así, como expusimos con anterioridad, en los pacientes que presentan síntomas más de 2 veces por semana, durante más de 6 meses continuados, existe una respuesta terapéutica incompleta o recidiva precoz al suspender el tratamiento, existen síntomas de alarma o manifestaciones extraesofágicas, está indicado la realización de exploraciones complementarias^{16,22-24}.

En la **Figura 7** mostramos un algoritmo para el diagnóstico de pacientes con síntomas de ERGE.

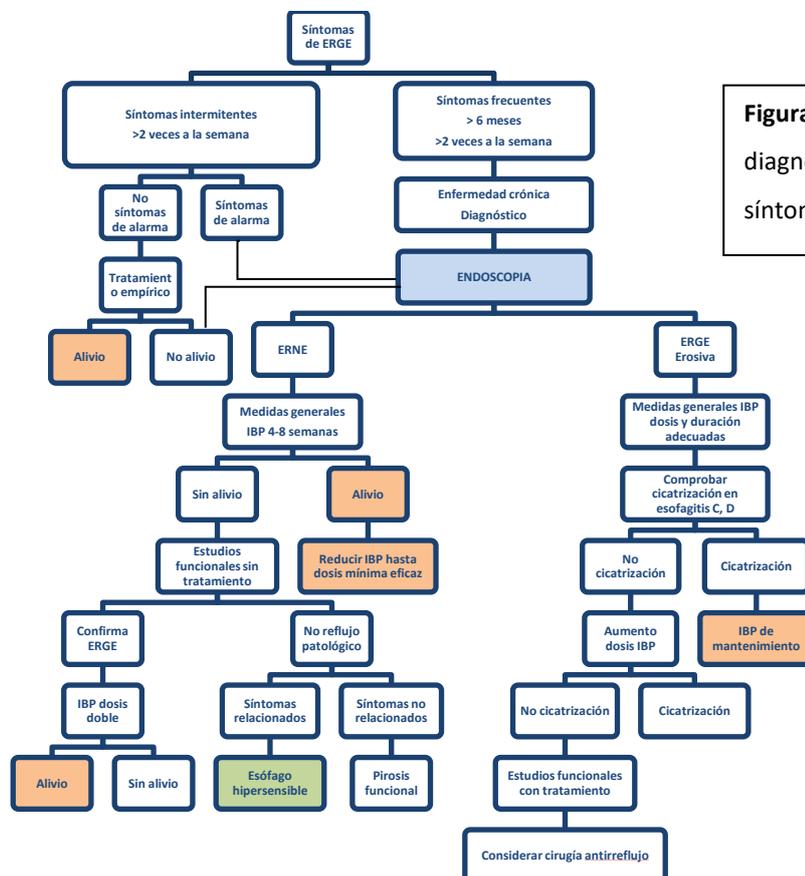


Figura 7. Algoritmo para el diagnóstico de pacientes con síntomas de ERGE

TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS

Endoscopia digestiva alta

Tiene una baja sensibilidad para el diagnóstico de ERGE, los hallazgos endoscópicos no se correlacionan con la intensidad de la clínica. Como se describe en el algoritmo diagnóstico, no está indicada de forma sistemática en todos los pacientes con síntomas de ERGE, pero es incuestionable si existen datos de alarma y para el control y seguimiento del tratamiento en determinados casos como esofagitis graves o esófago de Barrett. Las lesiones observadas en la endoscopia se clasifican según su gravedad mediante las clasificaciones expuestas anteriormente.

Rx con contraste

Técnica en desuso, ya que tiene muy baja sensibilidad y especificidad, solo podría establecer el diagnóstico de hernia de hiato o la presencia de estenosis.

Manometría esofágica convencional y de alta resolución

No realizaremos una descripción técnica de las exploraciones funcionales ya que hay un capítulo dedicado a ello.

El estudio manométrico del esófago nos permite valorar la presión basal y la relajación de los esfínteres esofágicos, su morfología, situación y longitud, estudiar la coordinación faringo-esofágica, el punto de inversión respiratoria del EEI, la duración, la amplitud y la calidad de las ondas peristálticas.

En el estudio del reflujo gastro-esofágico las principales indicaciones de ambas técnicas son el estudio previo a la indicación de cirugía y la localización del EEI para la realización de pHmetría. La manometría de alta resolución permite un análisis más objetivo y con menor variabilidad interobservador. En las **Tablas 6 y 7** se exponen las principales indicaciones y los valores de normalidad de la manometría esofágica.

Localización del EEI antes de la realización de pHmetría o pH/impedanciometría.
Estudio preoperatorio para cirugía antirreflujo.
Disfagia no orgánica.
Dolor torácico no cardiológico.
Estudio de la afectación esofágica en enfermedades sistémicas.
Estudio de la disfagia tras cirugía antirreflujo.

Tabla 6. Indicaciones principales de la manometría esofágica.

CUERPO ESOFÁGICO			
	MEDIANA	P5	P95
Presión basal (mmHg)			
- Inspiración	-10	-15	-5
- Espiración	-2	-7	-1
Onda Primaria			
- Amplitud (mmHg)			
· 1/3 superior	45,8	26,6	74,2
· 1/3 medio	55,0	39,2	108,4
· 1/3 inferior	75,3	43,7	122,6
- Duración (seg)			
· 1/3 superior	3,5	2,0	4,4
· 1/3 medio	3,7	3,1	5,0
· 1/3 inferior	4,2	3,2	5,4
- Velocidad (m/seg)			
· Sup-Med	2,6	1,8	4,0
· Med-Inf	3,6	1,6	5,4
Tipo de Ondas (%)			
Peristálticas	100	90	100
Doble pico	0	0	10
Triple pico	0	0	0
Sincrónicas	0	0	10
Retrógradas	0	0	0
No transmitidas	0	0	6
Secundarias	0	0	10

Tabla 7. Valores de normalidad en la manometría esofágica convencional²³.

pHmetría esofágica ambulatoria de 24 horas

Es una técnica sencilla y con una alta sensibilidad y especificidad por lo que actualmente se considera *el patrón oro* para el estudio del reflujo gastro-esofágico ácido, permite valorar la correlación entre los síntomas y los episodios de reflujo. En la **Tabla 8** se exponen las indicaciones de la técnica.

ESFINTER ESOFÁGICO SUPERIOR			
	MEDIANA	P5	P95
Presión basal (mmHg)	17,9	12,2	30,6
Longitud (cm)	3,8	3,2	4,7
Relajación (%)	100	86	167
Presión residual (mmHg)	0	-15	4

ESFINTER ESOFÁGICO INFERIOR			
	MEDIANA	P5	P95
Presión basal (mmHg)	54,2	34,8	87,1
Longitud (cm)	3,4	2,4	4,2
Relajación (%)	102	95	116
Contracción orofaringe			
Amplitud (cm)	65	40	90
Duración (seg)	1,2	0,5	1,9

Estudio de síntomas atípicos de reflujo.
Manifestaciones extraesofágicas de reflujo.
Estudio de enfermedades sistémicas.
Estudio del dolor torácico no cardiaco.
Estudio funcional previo a cirugía esofágica.
Evaluación de la respuesta al tratamiento antisecreto y ajuste de dosis de fármacos (Esofagitis grave, Barrett).
Pacientes con ERGE refractaria: pacientes con síntomas típicos que no responden a dosis doble de IB.

Tabla 8. Indicaciones de la pHmetría esofágica ambulatoria de 24 horas.

Los pacientes con síntomas extraesofágicos se benefician de la realización de una pHmetría de doble canal, la sonda dispone de un segundo electrodo que queda posicionado en la hipofaringe para valorar la existencia de reflujo ácido a este nivel.

Se considera que existe un episodio de reflujo ácido cuando el pH cae por debajo de 4²⁵. La elección de este punto se basa en que estos son los valores de pH necesario para la activación de las pepsinas y los valores que inducen la aparición de síntomas en los pacientes^{26,27}. El parámetro más utilizado para el análisis es el tiempo de exposición esofágica al ácido expresado en el porcentaje de tiempo con pH inferior a 4. En la **Tabla 9** se detallan los parámetros que debemos analizar en la pHmetría y los valores de referencia aceptados por la comunidad científica, así como los valores de normalidad en la población española publicados por el GEMD.

Valores de la normalidad (percentil 95) en esófago distal	DeMeester	GEMD
Nº de episodios de reflujo <4	47	65.5
Nº de episodios de > 5 minutos	3,5	2
Duración episodio más prolongado	19,8 min	10,5 min
Tiempo total de exposición a ph<4	4,5%	3,65%
Tiempo ph<4 en bipedestación	8,4%	5,5%
Tiempo ph<4 en decúbito supino	3,5%	2,5%

Tabla 9. Valores de normalidad en pHmetría de 24 horas.

Para determinar si los síntomas que presenta el paciente están relacionados con el reflujo disponemos de varios índices:

- Índice sintomático (SI): porcentaje de episodios sintomáticos (positivo >50%).
- Índice de sensibilidad sintomática (SSI): porcentaje de síntomas asociados a reflujo con respecto al total de episodios de reflujo (positivo $\geq 10\%$).
- Probabilidad de asociación sintomática (SAP): expresa la probabilidad de que los síntomas se deban al reflujo (positivo >95%)

El registro de pH en personas sanas muestra la presencia de episodios ocasionales de reflujo, reflujo fisiológico, que se caracteriza por episodios de reflujo de corta duración y de predominio en bipedestación.

En pacientes con reflujo patológico están descritos distintos patrones de reflujo²⁸.

- Episodios de reflujo de predominio en bipedestación.
- Episodios de reflujo de predominio en decúbito: este grupo presenta mayor incidencia de esofagitis.
- Episodios de reflujo en ambas posiciones: son los pacientes con mayor incidencia de esofagitis de los tres grupos.

Podemos plantear una pHmetría con tratamiento para evaluar la idoneidad de este en pacientes con esofagitis graves, grado C y D o esófago de *Barrett*.

pHmetría sin cables

Consiste en una pequeña cápsula pH sensible que se coloca endoscópicamente fijándola 6 cm por encima de la línea Z. Permite el estudio de pH durante 48-96 horas. Reduce las molestias que ocasiona la pHmetría convencional por lo que podría indicarse en pacientes poco colaboradores o que no la toleran. Actualmente no forma parte de la cartera de servicios del **Servicio Andaluz de Salud**.

La principal limitación de la pHmetría es que no puede detectar reflujos no ácidos, lo que puede ser importante en pacientes con síntomas atípicos o que no mejoran a pesar del tratamiento. Para solucionar este problema disponemos de la Impedanciometría.

Impedancia y pHmetría esofágica ambulatoria.

Se caracteriza por su capacidad para detectar el paso del bolo al identificar cambios en la resistencia de una corriente eléctrica. Permite detectar la composición, distribución y el aclaramiento del reflujo, diferenciando entre reflujo líquido independientemente del pH que tenga, reflujo de gas y combinado de gas y líquido. Permite valorar si el reflujo es descendente o ascendente y su relación con los síntomas del paciente, por lo tanto, es el método más exacto y detallado para detectar reflujo de cualquier tipo^{29,30}, sin embargo, sigue teniendo limitaciones importantes y requiere una alta especialización, en nuestro medio está poco desarrollada.

Sus principales indicaciones son:

- Pacientes que no responden al tratamiento con IBP.
- Pacientes con síntomas extraesofágicos.
- Cuando se sospecha reflujo no ácido, reflujo biliar.
- Pacientes con eructo frecuente o rumiación.

Una de las principales aportaciones es que permite establecer una relación más clara entre los síntomas y el reflujo.

Bilitec

Permite identificar de un modo fiable la presencia de bilirrubina en el esófago mediante espectrofotometría y es método más eficaz para detectar y cuantificar el reflujo duodeno-gastro-esofágico. El reflujo del contenido biliopancreático al esófago puede potenciar la acción lesiva del reflujo ácido, provocando esofagitis más graves o complicaciones como el Barrett. Su uso está limitado a centros muy especializados.

No existe consenso sobre cuál de estas técnicas es la óptima ya que no se disponen de estudios aleatorizados que las comparen, por lo que la pHmetría sigue siendo hoy por hoy una prueba diagnóstica de gran utilidad en el estudio de estos pacientes^{31,32}.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Existen patologías que pueden presentar síntomas similares a los que aparecen en la ERGE y que plantean un diagnóstico diferencial. En la esclerodermia evolucionada puede aparecer pirosis o disfagia.

En la esofagitis eosinofílica el síntoma fundamental suele ser la existencia de episodios de impactación alimentaria y la pirosis es poco frecuente, pero en la ERGE complicada con estenosis puede aparecer disfagia incluso episodios de impactación con disminución de la pirosis. Los hallazgos endoscópicos en los pacientes con esofagitis eosinofílica pueden ser típicos, pero es fundamental la toma de biopsias. Algunos pacientes con acalasia pueden presentar una sensación similar a la pirosis, quemazón retroesternal, pero suele estar presente la disfagia y regurgitaciones no ácidas de alimentos sin digerir, dolor torácico o pérdida de peso. Los pacientes con dispepsia funcional pueden presentar síntomas propios de ERGE.

TRATAMIENTO

Los objetivos del tratamiento de la ERGE son:

- Control de los síntomas.
- Curación de las lesiones.
- Prevención de la recidiva y de las complicaciones.
- Evitar la progresión de la enfermedad hacia displasia y adenocarcinoma.

En el tratamiento de la ERGE se plantean los siguientes interrogantes:

- ¿Qué fármaco indicar?
- ¿Cuándo retirarlo?
- ¿Cuándo realizar tratamiento de mantenimiento, con que fármaco y cuánto tiempo?
- ¿Cuándo indicar tratamiento quirúrgico?

Medidas generales

Incluyen una serie de consejos higiénico-dietéticos que poseen un carácter empírico con evidencias científicas débiles o no concluyentes sobre su verdadera utilidad, aunque son muy frecuentemente recomendadas por nosotros los médicos²⁴. Se detallan en la **Tabla 10**.

Evitar comidas copiosas.
Evitar exceso de grasas, cacao, chocolate, dulces, cebolla y especias.
Controlar el sobrepeso
Dormir sobre el lado izquierdo y con la cabecera elevada.
Considerar el efecto negativo de ciertos fármacos en los pacientes con ERGE (xantinas, sedantes, calcioantagonistas, nitritos, anticolinérgicos, b-agonistas, a-antagonistas, etc.).
Evitar ejercicio físico intenso.
Evitar el decúbito en las 1-2 horas postingesta.
Evitar el tabaco y el alcohol de alto grado.
Disminuir la ingesta de café, cítricos y bebidas carbónicas.

Tabla 10. Recomendaciones higiénico-dietéticas en la ERGE.

Asegurar la adherencia al tratamiento.
Aumentar dosis (dosis doble o superior).
Administrar al menos la primera dosis antes del desayuno
Cambiar de IBP (empleo de isómeros o de IBP con metabolismo más lento o con mayor rapidez de acción).
Realizar modificaciones higiénico-dietéticas.
Suplementar con antiácidos, procinéticos, sucralfato, anti-H2 (dosis nocturna) y baclofeno. Para su indicación es conveniente conocer el mecanismo que produce la refractariedad (reflujo ácido residual, reflujo no ácido, retraso en el vaciamiento gástrico, etc.).
Introducir fármacos que modulan la percepción visceral (antidepresivos tricíclicos e inhibidores de la recaptación de serotonina). Especialmente indicados cuando se sospecha una pirosis funcional.

Tabla 11. Recomendaciones para optimizar el tratamiento con IBP en la ERGE.

Tratamiento farmacológico.

- Antiácidos: Actúan neutralizando la secreción ácida. Su efecto es rápido, pero de corta duración por lo que se recomiendan para el control de los síntomas puntuales o como terapia adyuvante a los IBP en casos en los que el antisecretor presenta pérdidas esporádicas de eficacia.
- Antagonistas de los receptores H2 de la Histamina: Tienen una eficacia limitada en el tratamiento de la ERGE por la breve acción sobre la inhibición de la secreción ácida. Sus indicaciones son en pacientes con síntomas leves o asociados a los IBP para mejorar el control de los síntomas. Su eficacia no mejora al superar la dosis estándar³³.
- Inhibidores de la bomba de protones (IBP): son los fármacos más eficaces para el tratamiento de la ERGE, tanto para el alivio de los síntomas, para la curación de la mucosa y para el mantenimiento de la remisión³⁴. Las tasas de curación mucosa son próximas al 90%. Las moléculas

de este grupo y las dosis estándar disponibles en España son: omeprazol 20 mg/día, lansoprazol 30 mg/día, rabeprazol 20 mg/día, pantoprazol 40mg/día y esomeprazol 40 mg/día.

Sus indicaciones y pautas son:

- ERGE no complicada con síntomas leves, a demanda.
- ERGE no complicada con síntomas moderados: IBP a dosis estándar, 4 semanas y doblar la dosis y el tiempo si no hay respuesta, posteriormente realizar tratamiento a demanda o intermitente, si la necesidad de tratamiento es mayor de 3 veces al año podríamos recomendar tratamiento de mantenimiento con la menor dosis posible.
- ERGE complicada (esofagitis grave): IBP a dosis doble, 8 semanas y posteriormente tratamiento de mantenimiento a dosis estándar o inferior en función del control sintomático.
- En los pacientes refractarios al tratamiento con IBP y ERGE bien definida (EDA con o sin pHmetría) deben realizarse medidas de optimización del tratamiento que se exponen en la tabla 11 y en caso de no respuesta reevaluar al paciente.
- *Barrett*: la tendencia actual es administrar IBP a dosis altas ya que se sugiere que una supresión intensa y mantenida del ácido disminuye la progresión hacia displasia³⁵.
- Clínica atípica: IBP a dosis doble durante periodos de tiempo largo, más de 12 semanas, aunque no está claramente demostrada la efectividad de este manejo³⁶.
- Estimulantes del peristaltismo (procinéticos): Actúan estimulando la motilidad esófago-gástrica, aumentando el tono de esfínter y reduciendo las relajaciones transitorias. Pueden tener indicación, asociados a IBP, en pacientes con predominio de la regurgitación o retraso del vaciamiento gástrico. Las moléculas más utilizadas de este grupo son cinitaprida, metoclopramida, domperidona, y macrólidos como la eritromicina.
- Otros: Agentes antirreflujo como el baclofeno que puede aumentar la presión del EEI, de unos muy limitado por sus efectos adversos sobre el SNC. Moduladores de la sensibilidad visceral como los antidepressivos tricíclicos y los inhibidores de la receptación de serotonina que pueden ser de utilidad en pacientes con pirosis funcional.

Tratamiento quirúrgico

La funduplicatura total o parcial constituye una alternativa al tratamiento médico en determinados pacientes. La cirugía laparoscópica es una técnica segura con una mortalidad menor al 1%³⁷. Su efectividad es similar o superior al tratamiento médico en el control sintomático, en la curación mucosa y sobre la calidad de vida³⁸. Sus indicaciones principales¹³ son:

- Pacientes jóvenes con buena respuesta al tratamiento médico que rechazan tratamiento crónico.
- Síntomas persistentes debidos a regurgitación o síntomas respiratorios.
- Estenosis pépticas en pacientes jóvenes.

Sus principales efectos adversos son la disfagia, imposibilidad para eructar y saciedad precoz que pueden aparecer en torno a un 10%-20% de los pacientes. Su eficacia puede disminuir con el tiempo, según algunas series hasta un 50% de los pacientes precisan tratamiento antisecretor a los 5 años³⁹.

Tratamiento endoscópico

Para el tratamiento de la ERGE se han ensayado técnicas como la gastroplastia endoluminal (*EndoCinch*, *NDO* y *Esophyx*) y la radiofrecuencia (Método *Stretta*, único comercializado actualmente en España). El éxito actual de estos tratamientos es escaso⁴⁰, siendo la respuesta claramente insatisfactoria en pacientes con hernia de hiato de gran tamaño o con síntomas que no responden a dosis elevadas de IBP.

Mención aparte merece el tratamiento endoscópico del Barrett que incluye técnicas de resección mucosa y técnicas ablativas por radiofrecuencia (Método *HALO*) que pueden combinarse, terapia fotodinámica y tratamiento con Argón. La seguridad y la relación coste-utilidad de estas técnicas es superior al tratamiento quirúrgico⁴¹ y son una alternativa válida para pacientes con displasia de alto grado y adenocarcinoma superficial.

SEGUIMIENTO

La ERGE no complicada solo precisa seguimiento clínico y solo está indicada la realización de endoscopia de revisión en caso de que aparezcan síntomas de alarma o refractariedad al tratamiento⁴². La presencia de esofagitis graves, úlceras y/o estenosis obliga a la realización de endoscopias para comprobar la resolución de las lesiones, con toma de biopsias para despistaje de malignidad¹².

Las guías de consenso proponen para los pacientes con esófago de *Barrett* realizar seguimiento endoscópico cada 3-5 años en ausencia de displasia, con independencia de la longitud del segmento metaplásico, cada 6-12 meses si existe displasia de bajo grado, y en un plazo menor de 3 meses si se detecta displasia de alto grado⁴³.

REFERENCIAS CLAVES

1. 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: 1. <http://www.guiasgastro.net>
2. G. Lacima, J. Serra, M. Mínguez, A. Accarino. Tratado de Neurogastroenterología y Motilidad Digestiva del GEMD. Médica Panamericana (2014).
3. M. Díaz-Rubio, E. Rey Díaz-Rubio. Trastornos Motores del Aparato Digestivo. 2ª ed. Médica Panamericana (2007).
4. M.J. Soria, I. Santaella, M. Rodríguez-Téllez, J.M. Suárez-Crespo, A. Pérez Aisa. Técnicas diagnósticas en motilidad digestiva: Grupo Andaluz Trastornos Funcionales Digestivos. Rev. Andaluza de Patología digestiva 2016;39:107-114.

BIBLIOGRAFIA

1. 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;101:1900-20.
2. Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, Johansson S. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2005; 54:710-17.
3. Ponce J, Vegazo O, Beltrán B, Jiménez J, Zapardiel J, Calle D, Piqué JM, Iberge Study Group. Prevalence of gastro-oesophageal reflux disease in Spain and associated factors. *Aliment Pharmacol Ther* 2006(1);23:175-84.
4. Díaz-Rubio M, Moreno-Elola Olaso C, Rey E et al. Symptoms of gastro-oesophageal reflux: prevalence, severity, duration and associated factors in a Spanish population. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:95-105.
5. Corley DA, Kubo A, Levin TR, Block G, Habel L, Rumore G, Quesenberry C, Buffler P. Race, ethnicity, sex and temporal differences in Barrett's oesophagus diagnosis: a large community-based study, 1994-2006. *Gut* 2009;58:182-8.
6. Fass R. Distinct phenotypic presentations of gastroesophageal reflux disease: a new view of the natural history. *Dig Dis*. 2004;22:100-7.
7. Trimble KC, Douglas S, Pryde A, et al. Clinical characteristics and natural history of symptomatic but no excessive gastroesophageal reflux. *Dig Dis Sci* 1995; 40:1098-1104.
8. Savarino E, Zentilin P, Tutuian R, et al. Impedance-pH reflux patterns can differentiate non-erosive reflux disease from functional heartburn patients. *J Gastroenterol* 2012; 47(2):159-168.
9. Barhem CP, Gotley DC, Mills A, Alderson D. Precipitating causes of acid reflux episodes in ambulant patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Gut*. 1995;36:505-510.
10. Anand G, Katz PO. Gastroesophageal reflux disease and obesity. *Gastroenterol Clin North Am* 2010;39:39-46.

11. Diaz-Rubio M. Enfermedad por reflujo gastroesofágico. ¿Una enfermedad esofágica o gástrica? En: De Portugal J. Díaz-Rubio M, editores. *Perspectivas en Medicina Interna*. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 1996. p. 67-78.
12. Richter JL, Friedenberg FK. Gastroesophageal Reflux Disease. En: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, eds. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal And Liver Disease. Pathophysiology/Diagnosis/Management*, 9.^a edition. Saunders, Elsevier. Philadelphia, 2010:705-26.
13. Richter JL. The Many Manifestations of Gastroesophageal Reflux Disease: Presentation, Evaluation, and Treatment. *Gastroenterol Clin N Am* 2007;36;577-99.
14. Mattioli S, D'Ovidio F, Pilotti V, Di Simone MP, Lugaresi MI, Bassi F, et al. Hiatus hernia and intrathoracic migration of esophagogastric junction in gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis Sci*. 2003;48:1823-31.
15. Yaghoobi M, Farrokhyar F, Yuan Y, Hunt RH. Is there an increased risk of GERD after *Helicobacter pylori* eradication?: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1007-13.
16. Dent J, Brun J, Fendrick AM, et al. on behalf of the Genval Workshop Group. An evidence-based appraisal of reflux disease management – the Genval Workshop Report. *Gut* 1999;44(suppl 2):S1-S16.
17. Hungin APS, Raghunath AS, Wiklund I. Beyond heartburn: a systematic review of the extraoesophageal spectrum of reflux-induced disease. *Family Practice* 2005;22:591-603.
18. Galmiche JP, Zerbib F, Bruley des Varannes S. Review article: respiratory manifestations of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008(15);27:449-64.
19. Hershcovici T, Fass R. Nonerosive Reflux Disease (NERD) - An Update. *J Neurogastroenterol Motil* 2010;16:8-21.
20. Spechler SJ. Barrett's esophagus: Clinical issues. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2011;21:1-7.
21. Rubenstein JH, Taylor JB. Meta-analysis: the association of oesophageal adenocarcinoma with symptoms of gastro-oesophageal reflux. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:1222-7.
22. Lacy BE, Weiser K, Chertoff J, Fass R, Pandolfino JE, Richter JE, Rothstein RI, Spangler C, Vaezi MF. The diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Am J Med* 2010;123:583-92.
23. 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: 1. <http://www.guiasgastro.net>.
24. Gawron AJ, Hirano I. Advances in diagnostic testing for gastroesophageal reflux disease. *World J Gastroenterol* 2010 Aug 14;16:3750-6.
25. Jamieson JR, Stein HJ, DeMeester TR, et al. Ambulatory 24-h esophageal pH monitoring: normal values, optimal thresholds, specificity, sensitivity, and reproducibility. *Am J Gastroenterol* 1992 Sep;87(9):1102-1111.
26. Streets CG, DeMeester TR. Ambulatory 24-hour esophageal pH monitoring: why, when, and what to do. *J Clin Gastroenterol* 2003 Jul;37(1):14-22.
27. Smout AJ. pH Testing: the basics. *J Clin Gastroenterol* 2008 May-Jun;42 (5):564-570.

28. DeMeester TR, Johnson LF, Joseph GJ, Toscano MS, Hall AW, Skinner DB. Patterns of gastroesophageal reflux in health and disease. *Ann Surg* 1976;184(4):459-470.
29. Sifrim D, Castell D, Dent J, et al. Gastro-oesophageal reflux monitoring: review and consensus report on detections of acid, nonacid, and gas reflux. *Gut* 2004; 53: 1024-1031.
30. Vaezi MF, Vela MF. The Role of multichannel intraluminal impedance and pH monitoring in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *US Gastroenterol Rev* 2007;75-77.
31. Roman S, Pandolfino JE, Woodland P, Sifrim D, Lenglinger J. Testing for gastroesophageal reflux in the 21st century. *Ann NY Acad Sci* 2011; 1232:358-364.
32. Hirano I, Richter JE, ACG practice guidelines: esophageal reflux testing. *Am J gastroenterol* 2007;102(3):668-685.
33. Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF. American Gastroenterological Association Intitute technical review on the management of gastroesophageal refflux disease. *Gastroenterology* 2008;135:1392-1413.
34. Chiba N, De Gara CJ, Wilkinson JM, et al. Speed of healing and symptom relief in grade II to IV gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. *Gastroenterology* 1997;112(6):1798-1810.
35. Bansal A, Kahrilas PJ. Treatment of GERD complications (Barrett's, peptic stricture) and extra-oesophageal syndromes. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010;24:961-8.
36. Conclusiones de la primera conferencia de consenso española multidisciplinaria sobre manifestaciones extraesofágicas de la enfermedad por reflujo. M Rodríguez-Téllez, J Ponce, H Galera-Ruiz, E Rey, F Argüelles-Arias, JM Herrerías. *Medicina Clínica (Barcelona)* 2006; 126:431-436.
37. Stefanidis D, Hope WW, Kohn GP, Reardon PR, Richerdson WS, Fanelli RD. SAGES Guidelines Committee. Gidelines for surgical treatment of gastroesophageal reflux disease. *Surg Endosc* 2010;24:2647-2669.
38. 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 Mar 17;3:CD003243.
39. Ruiz Tovar J, Díez Tabernilla M, Chames A, Morales V, Sanjuanbenito A, Martínez Molina E. Clinical outcome at ten years after laparoscopic fundoplication: Nissen versus Toupet. *Am Surg* 2010;76:1408-11.
40. Yew KC, Chuah SK. Antireflux endoluminal therapies: past and present. *Gastroenterol Res Pract* 2013 (2013). Artículo ID 481417, 6 páginas.
41. Menon D, Stafinski T, Wu H, Lau D, Wong C. Endoscopic treatments for Barrett's esophagus: a systematic review of safety and effectiveness compared to esophagectomy. *BMC Gastroenterology* 2010;10:111.
42. Barbieri JM, Lyratzopoulos G. Cost-effectiveness of endoscopic screening followed by surveillance for Barrett's esophagus: a review. *Gastroenterology* 2009;137:1869-76.
43. American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the Management of Barrett's Esophagus. *Gastroenterology* 2011;140:1089-91.