

República Dominicana
Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña
Facultad de Ciencias de la Salud
Escuela de Medicina

HALLAZGOS EN MANOMETRÍA DE ALTA RESOLUCIÓN EN PACIENTES
CON SÍNTOMAS DE REFLUJO GASTROESOFÁGICO DEL DEPARTAMENTO
DE GASTROENTEROLOGÍA DEL CENTRO DE DIAGNÓSTICO MEDICINA
AVANZADA Y TELEMEDICINA (CEDIMAT) 2019-2020.



Tesis de posgrado para optar por el título de especialista en:

GASTROENTEROLOGÍA

Sustentante:

Kayla Stephania De la Cruz Almonte

Asesores:

Dra. Eliam Rivas (Clínico)

Rubén Darío Pimentel (Metodológico)

Los conceptos emitidos en la presente tesis de posgrado son de la exclusiva responsabilidad de la sustentante de la misma.

Distrito Nacional: 2020

CONTENIDO

Agradecimientos	
Dedicatorias	
Resumen	
Abstract	
I. Introducción	10
I.1. Antecedentes	10
I.2. Justificación	21
II. Planteamiento del problema	24
III. Objetivos	26
III.1. General	26
III.2. Específicos	26
IV. Marco teórico	27
IV.1. Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico	27
IV.1.1. Historia	27
IV.1.2. Definición	27
IV.1.3. Etiología	27
IV.1.4. Clasificación	32
IV.1.5 Fisiopatología	32
IV.1.5.1. Alteraciones en la anatomía y / o fisiología normal de la zona de alta presión de la barrera antirreflujo que explican la fisiopatología subyacente de la ERGE	33
IV.1.5.1.1 Ausencia del perfil de presión del cierre gástrico y del complejo de fibras musculares del cierre gástrico y atenuación del perfil de presión de la musculatura circular del EEI en ERGE	33
IV.1.5.1.2 Mayor distensibilidad dentro de la UEG en pacientes con ERGE	33
IV.1.5.1.3 Aumento de la relajación mediada por nicotínicos en pacientes con ERGE	34
IV.1.5.1.4 Ausencia de contracción de la mucosa durante la deglución	34

IV.1.5.2 Reflujo gástrico	35
IV.1.5.2.1 Eventos de reflujo	36
IV.1.5.2. Mecanismos de reflujo	37
IV.1.5.2.1. Aclaramiento esofágico	39
IV.1.5.2.1.2 Vaciamiento esofágico	40
IV.1.5.2.1.3 Efecto de la saliva	40
IV.1.5.3. Sensibilidad a los episodios de reflujo	41
IV.1.5.3.1. Sensibilidad esofágica	41
IV.1.5.3.1.1. Mecanismos periféricos de la sensibilidad esofágica	42
IV.1.5.3.1.2. Mecanismos centrales de la sensibilidad esofágica	44
IV.1.6. Epidemiología	45
IV.1.7. Diagnóstico	45
IV.1.7.1. Clínico	46
IV.1.7.1.1. Pirosis	46
IV.1.7.1.2 Regurgitación	47
IV.1.7.1.3 Manifestaciones clínicas extraesofágicas	48
IV.1.7.1.3 Historia clínica y cuestionarios	48
IV.1.7.1.4 Prueba con inhibidores de la bomba de protones	49
IV.1.7.2. Laboratorio	50
IV.1.7.2.1. Hallazgos Histológicos de ERGE	50
IV.1.7.3. Imágenes	51
IV.1.7.3.1. Endoscopia	51
IV.1.7.2.3. Monitorización ambulatoria del reflujo	53
IV.1.7.3.3. Manometría esofágica de alta resolución	57
IV.1.7.3.3.1. Indicaciones	56
IV.1.7.3.3.2. Contraindicaciones	57
IV.1.7.3.3.3 Procedimiento técnico	57
IV.1.7.3.3.3.1. Equipos y catéteres	57
IV.1.7.3.3.3.2. Preparación del paciente	58
IV.1.7.3.3.3.3. Calibración	58
IV.1.7.3.3.3.4. Técnica	58

IV.1.7.3.3.4. Interpretación de los resultados	59
IV.1.7.3.3.4.1. Parámetros para el análisis de en la topografía de la presión esofágica	59
IV.1.7.3.3.4.2. Morfología de la UEG	60
IV.1.7.3.3.4.3. Evaluación de las degluciones	60
IV.1.7.3.5. Utilidad clínica y ventajas de la MAR	62
IV.1.8. Diagnóstico diferencial	62
IV.1.9. Tratamiento	63
IV.1.9.1. Cambios en el estilo de vida	63
IV.1.9.2. Terapia médica	64
IV.1.9.2.1. Pacientes refractarios al tratamiento	67
IV.1.9.2.1.1. Acidez refractaria	69
IV.2.3. Tratamiento quirúrgico de ERGE	70
IV.1.10. Complicaciones	71
IV.1.11. Evolución y pronóstico	72
IV.1.12. Prevención	73
V. Hipótesis	74
VI. Operacionalización de las variables	75
VII. Material y métodos	77
VII.1. Tipo de estudio	77
VII.2. Área de estudio	77
VII.3. Universo	77
VII.4. Muestra	78
VII.5. Criterios	78
VII.5.1. De inclusión	78
VII.5.2. De exclusión	78
VII. 6. Instrumento de recolección de datos	78
VII. 7. Procedimiento	78
VII.8. Tabulación	79
VII.9. Análisis	79
VII.10. Consideraciones éticas	79

VIII. Resultados	81
IX. Discusión	89
X. Conclusiones	93
XI. Recomendaciones	95
XII. Referencias	96
XIII. Anexos	110
XIII.1. Cronograma	110
XIII.2. Instrumento de recolección de datos	111
XIII.3. Costos y recursos	112
XIII.4. Evaluación	113

AGRADECIMIENTOS

A mis padres Juan Miguel de la Cruz y Arenis Almonte, porque mis triunfos son el resultado de lo que me han enseñado en la vida ya que han sido mi mayor ejemplo a seguir, gracias por confiar en mí y estar conmigo.

A mi hermano y mis abuelas porque con todos sus consejos son mi guía de vida.

A mis compañeras de residencia, fueron las personas que Dios puso a mi lado para compartir estos 3 años, Aileen Mateo, Anny Duarte, Mayna Fabián, Radhanilda Echavarría, Coralina Santana, conformamos un engranaje cuasi perfecto para poder sobrellevar los altibajos de todo el proceso. Gracias.

Al departamento de Gastroenterología de CEDIMAT gracias por abrir sus puertas para enseñarme las habilidades que hoy me permiten ser una mejor profesional de la medicina. Gracias.

A Caurlin Vargas y Cecilia Sacco, mi contacto a tierra, las personas que mucho antes que este momento llegara ya habían creído que era posible. Gracias infinitas.

A Miguel Ángel Cabrera llegaste en el momento preciso, con las palabras justas para no desistir. Gracias.

Kayla Stephania de la Cruz Almonte

DEDICATORIA

A mi Dios Padre que ha sido el artífice de que hoy esté escribiendo estas líneas, solo Él ha permitido que haya llegado a esta meta. Él, que hizo de todo este proceso mucho más de lo que pensé o pedí.

A mis padres Juan Miguel de la Cruz y Arenis Almonte, porque siempre me enseñaron el valor de caminar en el sendero de la rectitud e integridad y son el hombro donde me sostengo para alcanzar mis logros.

Mi hermano Juan Miguel el cual siempre ha estado en cada momento que he necesitado aún sin solicitarlo, a todos mis familiares que nunca dejaron de creer y confiar en mí.

In Memoriam a William Almonte, abuelo sin la tenacidad que me inculcaste, sin los valores que me enseñaste no hubiese llegado a donde hoy estoy, sé que desde donde estás disfrutas de nuestro éxito.

Kayla Stephania de la Cruz Almonte

RESUMEN

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) es un problema clínico común que afecta a millones de personas en todo el mundo. Según la definición de Montreal, ERGE es una condición de síntomas problemáticos y complicaciones que resultan del reflujo del contenido del estómago hacia el esófago.

Objetivo: determinar los hallazgos en manometría de alta resolución en pacientes con síntomas de reflujo gastroesofágico del departamento de gastroenterología del Centro De Diagnóstico Medicina Avanzada y Telemedicina (CEDIMAT) 2019-2020.

Métodos: se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, con el objetivo de determinar los hallazgos en manometría de alta resolución en pacientes con datos de reflujo gastroesofágico del departamento de gastroenterología del Centro De Diagnóstico Medicina Avanzada y Telemedicina (CEDIMAT) 2019-2020.

Resultados: un total de 67 estudios manométricos realizados a pacientes con ERGE, el género predominante fue el sexo femenino. Dentro de las alteraciones encontradas la más frecuente fue un EEI hipotónico en 46.3 por ciento, en el 32.7 por ciento se presenta una UEG de tipo III, la motilidad esofágica ineficaz se 31 por ciento y la RTEEI se identificó en 30 por ciento. Los trastornos menos frecuentes fueron la obstrucción funcional del EEI y la perístasis fragmentada, en 7.5 y 14 por ciento respectivamente.

Conclusión: la hipotonía del EEI, presencia de hernia hiatal, motilidad esofágica ineficaz y las relajaciones transitorias del EEI son alteraciones frecuentes en pacientes con reflujo.

Palabras clave: ERGE, manometría esofágica de alta resolución, motilidad esofágica.

ABSTRACT

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is a common clinical problem that affects millions of people around the world. By the Montreal definition, GERD is a condition of troublesome symptoms and complications that result from the reflux of stomach contents into the esophagus.

Objective: determine the findings in high-resolution manometry in patients with gastroesophageal reflux symptoms from the Department of Gastroenterology of the Advanced Medicine and Telemedicine Diagnostic Center (CEDIMAT) 2019-2020.

Methods: a descriptive, retrospective study was carried out with the objective of determining the findings in high resolution manometry in patients with gastroesophageal reflux data from the Department of Gastroenterology of the Advanced Medicine and Telemedicine Diagnostic Center (CEDIMAT) 2019-2020.

Results: a total of 67 manometric studies performed in patients with GERD, the predominant gender was female. Among the alterations found, the most frequent was a hypotonic LES in 46.3%, 32.7% had a type III EGJ, the infectious esophageal motility was 31% and the RTEEI was identified in 30%. The less frequent disorders were functional obstruction of the LES and fragmented peristalsis, in 7.5 and 14 percent respectively.

Conclusion: hypotonic LES, presence of hiatal hernia, ineffective esophageal motility, and transient LES relaxations are common alterations in patients with reflux.

Key words: GERD, high resolution esophageal manometry, esophageal motility.

I. INTRODUCCIÓN

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) es una entidad que se ha convertido en una problemática clínica común y que afecta a millones de personas alrededor de todo el mundo. Según como lo define el consenso de Montreal, la ERGE es una condición resultante de la presencia del contenido del estómago refluído hacia el esófago lo que genera síntomas digestivos y extradigestivos y/o complicaciones esofágicas.

El tratamiento exitoso de las consecuencias de enfermedad por reflujo se ha asociado con mejoría significativa en la calidad de vida, así como también prevención de las alteraciones que a largo plazo se pueden observar como la esofagitis, úlceras esofágicas, estenosis, hemorragia y cáncer esofágico. Con el fin de poder llegar a este tratamiento oportuno se han utilizado distintos métodos para hacer un diagnóstico preciso que se suman a los criterios clínicos.

I.1. Antecedentes

La manometría esofágica es considerada en la actualidad como el método estándar para el diagnóstico de dismotilidad esofágica, sin embargo, la manometría convencional ha demostrado una capacidad limitada en el diagnóstico de ERGE. Con el surgimiento de la manometría de alta resolución (MAR) más impedancia, son posibles evaluaciones más precisas de la motilidad esofágica. Además, se han desarrollado nuevas métricas para investigar la morfología y función de la unión esofagogastrica (UEG), en particular, la función de barrera antirreflujo de la UEG ahora puede evaluarse mediante la contracción integral de la UEG. ¹

Es por ello que diversos estudios han tratado de demostrar la precisión, factibilidad y correlación entre la MAR con los síntomas y/o hallazgos endoscópicos en pacientes con enfermedad por reflujo, aunque hay resultados contradictorios entre los diversos autores.

Desde hace ya muchos años se ha tratado de correlacionar la presencia de alteraciones manométricas en pacientes con ERGE, por ejemplo Shih-Chi H, Chi-Sen C, Chun-Ying W publican un estudio en el cual como objetivo principal se

encontraba medir la prevalencia de la motilidad esofágica ineficaz (MEI) en pacientes con ERGE, estos demostraron una incidencia global de MEI en pacientes con ERGE fue de 49,4 por ciento, concluyendo que la prevalencia de MEI es alto en ERGE y que esta puede ser visto como una entidad específica de trastorno de motilidad esofágica primaria en pacientes con ERGE. ²

Desde que se inició el estudio de las alteraciones morfológicas y eléctricas del esófago en pacientes con reflujo la data es controversial y, en ocasiones, contradictorias, Vinjirayer, Gonzalez, Brensinger y Brac realizaron un estudio retrospectivo en el que evaluaron la relación entre la exposición al ácido esofágico y la motilidad del cuerpo esofágico mediante manometría esofágica. Se identificó la MEI como la alteración motora más frecuente pues estuvo presente en 77 por ciento de pacientes con exposición anormal al ácido, la frecuencia de los trastornos de motilidad fue similar en pacientes con y sin exposición anormal al ácido esofágico (30% vs 35%, p 0,79). Ellos concluyen diciendo que la MEI no deber ser considerado de manera aislada como un marcador de la presencia de ERGE, sino que esta debe estar acompañada de síntomas de la enfermedad. ³

En 2005 se publica un estudio donde trataron de establecer si las alteraciones en la motilidad esofágica aparecen en mayor frecuencia en pacientes con ERGE erosiva vs ERGE no erosiva. Se identificó alteraciones de la motilidad esofágica leve, moderada y severa en ERGE erosiva en 30 por ciento, 21.4 por ciento y 48.6 por ciento respectivamente, mientras que en ERGE no erosiva los mismos hallazgos en 27.5 por ciento, 25 por ciento y 47.5 por ciento respectivamente, sin embargo, la diferencia entre ambos grupos no fue significativa en cuanto a valores estadísticos, aunque es importante resaltar que se presentaron un mayor número de ondas de baja amplitud y fallidas en ambas entidades. ⁴

En este mismo año, investigadores publican un estudio que trató de analizar de manera retrospectiva la relación entre la MEI y su valor diagnóstico para pacientes con ERGE. Sin evidenciarse diferencias en términos estadísticos, tampoco en la tasa de prevalencia de ERGE y aclaramiento de ácido esofágico en los diversos grupos de trastornos de la motilidad. El porcentaje total de tiempo de $\text{pH} < 4$ en el grupo MEI no mostraron ninguna diferencia en comparación con

otros grupos. En cuanto al valor diagnóstico para detectar ERGE, todos los resultados positivos mostraron alta especificidad (97%) en MEI con síntomas esofágicos. Concluyendo que el diagnóstico de MEI mediante manometría esofágica en pacientes no sugieren fuertemente la asociación con ERGE, pero que la presencia de MEI con síntomas esofágicos concomitantes y prueba de perfusión ácida positiva tiene valores de diagnóstico para ERGE. ⁵

Por su parte en Jae, Jin, Kim y Won publicaron un estudio en donde se buscaba demostrar la prevalencia de la MEI y su relevancia respecto a los síntomas de ERGE, identificaron la presencia de motilidad esofágica ineficaz en el 29 por ciento, sin embargo, en relación a la prevalencia de los síntomas, no fue estadísticamente significativo entre los grupos con y sin alteraciones de la motilidad. Llama la atención que los pacientes con alteraciones de la motilidad esofágica presentaron mayor frecuencia de esfínter esofágico hipotenso. Concluyendo estos autores que la presencia de MEI no es un marcador para los síntomas de reflujo. ⁶

Hong, Min Ko, Jung y Ryu realizaron un estudio cuyo objetivo era identificar si la hipersensibilidad a la infusión de ácido y anomalías motoras esofágicas era elevada en individuos con ERGE no erosivo en comparación con la esofagitis erosiva. La frecuencia de sensibilización ácida fue 69.9 por ciento en ERGE no erosivo vs el 67.6 por ciento en esofagitis erosiva, la frecuencia de anomalía motora esofágica en pacientes con esofagitis erosiva fue de 48,6 por ciento que resultó ser mayor que en pacientes con enfermedad no erosiva (25,7% P = 0,014), la anomalía motora más frecuente fue la MEI con un porcentaje de 15.9 por ciento en ERGE no erosivo, 42.9 por ciento en Los Ángeles grado A 53.8 por ciento en Los Ángeles grado B y 66.7 por ciento en la esofagitis de grado C de Los Ángeles (P <0.0001). Concluyendo que la motilidad esofágica ineficaz se puede asociar con la gravedad de la afección endoscópica de la enfermedad por reflujo gastroesofágico. ⁷

En 2009 un grupo de investigadores analizaron las anomalías manométricas en pacientes con reflujo distal aislado y compararon estos resultados con los de sujetos con ERGE erosivo y no erosivo. Dentro de sus resultados identificaron

que la presión media del esfínter esofágico inferior (EII) fue significativamente mayor en el grupo con ERGE (12.7 ± 10.3 mmHg vs 9.6 ± 7.4 mmHg $P = 0.01$), el 56.7 por ciento aquellos con reflujo distal aislado tenían enfermedad por reflujo erosiva y 13 por ciento de los pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico tenían amplitudes de onda distal ≤ 30 mmHg. ⁸

De forma más reciente Jain, Bawane y Venkataraman publicaron un estudio el cual tenía como objetivo identificar mediante manometría esofágica parámetros alterados en pacientes con ERGE, identificando la motilidad esofágica ineficaz en 19,1 por ciento y peristaltismo fragmentado en 14,9 por ciento. En aquellos individuos cuyo Índice de DeMeester era > 14.7 se presentó una presión del EII basal significativamente más baja basal (11.9 vs. 16.6; $p < 0.02$), baja integración presión de relajación (5.7 vs. 7.4; $p < 0.01$), y mayor separación entre EII y diafragma crural (1.7 vs. 1.4 cm; $p < 0.003$). La presión basal de EII < 10 mmHg tuvo la mayor razón de probabilidad (OR: 2.2) para predecir un estudio de pH anormal. Infiriéndose a partir de estos resultados que alteraciones a nivel de la presión basal del EII, presión de relajación integrada y tamaño de hiato pueden correlacionarse con reflujo ácido patológico. ⁹

En 2019 se publica un estudio que consistió en comparar los patrones de reflujo entre pacientes con MEI versus motilidad normal mediante manometría de alta resolución, estos identificaron que los pacientes con motilidad esofágica inefectiva tenían más probabilidades de eventos de reflujo anormales en comparación con pacientes sin esta condición (22.7% vs. 9.0%, $p < 0.01$), igualmente se identificó que estos pacientes con motilidad alterada presentaban un tiempo de exposición total al ácido (ETA) más altos en comparación a los pacientes con motilidad normal ($p = 0.02$) y particularmente en este último grupo de pacientes que presentaban alteraciones deglutorias. ¹⁰

En 2017 Shetler y Bikhthii publicaron un trabajo que tenía como objetivo determinar cualquier característica clínica y funcional entre pacientes con MEI con la presencia de exposición normal o anormal de ácido en el esófago, de los 46 pacientes con MEI identificados, 19 tenían exposición normal al ácido esofágico y 27 pacientes evidenciaron reflujo ácido patológico así mismo también se

identificó un porcentaje de peristaltismo fragmentado en pacientes con exposición normal de 48 ± 5 vs 43 ± 5 en los pacientes con exposición acida anormal, concluyendo estos que la manometría de alta resolución no discriminó a pacientes sintomáticos con motilidad esofágica inefectiva y exposición normal o anormal al ácido esofágico, aunque si hacen referencia que a medida que la exposición al pH se vuelve anormal en el contexto de MEI existe dominio para el reflujo en posición supina, además establecen que el MEI parece ser un evento primario temprano y no una secuela de la exposición al ácido, eventualmente asociado con la exposición patológica al ácido y por tanto a síntomas. ¹¹

En 2013 se publica un estudio donde se investigó la presencia relajación transitoria del esfínter esofágico inferior (RTEEI) en pacientes con o sin reflujo gastroesofágico por manometría de alta resolución, estos identificaron que la RTEEI ocurrió en 33 pacientes del grupo de ERGE y 34 en el grupo de control, la duración de RTEEI y la duración del acortamiento esofágico no difirieron entre 2 grupos, se detectó además aumento de la presión de esfínter esofágico superior durante RTEEI principalmente en pacientes con ERGE, este hallazgo ha de suponerse como un mecanismo de defensa para prevenir el reflujo dañino hacia las vías respiratorias. ¹²

A diferencia de autores previo, un estudio publicado en 2014 se evaluaron las características de la actividad motora del esófago y la función del esfínter esofágico inferior en pacientes con ERGE erosivo y no erosivo mediante MAR. Identificaron que las presiones basales de esfínter esofágico inferior y la mediana de presión de relajación integral (PIR) fueron significativamente menores en el grupo de ERGE erosivo ($p < 0.05$), no hubo diferencia significativa en la morfología de la unión esofagogástrica ni tampoco anomalías peristálticas, aunque si fue más frecuente la presencia de motilidad esofágica ineficaz. ¹³

En 2019 autores publican un estudio que tenía como objetivo investigar la relación entre la gravedad de la enfermedad por reflujo gastroesofágico según la clasificación de Los Ángeles y la motilidad esofágica, sus resultados mostraron que en los pacientes clasificados con esofagitis grado C o D tenían un pH esofágico < 4.0 por más tiempo que aquellos con ERGE de grado O, A o B. Se

encontraron resultados similares con respecto a la duración de los eventos de reflujo, la cantidad de episodios de reflujo de más de 5 minutos y la cantidad de episodios de reflujo, con un mayor grado de inflamación esofágica, los niveles o puntuaciones de De Meester eran más altos, lo que sugiere una mayor exposición al ácido esofágico. Es por ello que en casos de esofagitis severa se puede identificar disfunción motora tanto del EEI como del cuerpo esofágico.¹⁴

En 2017 Jiang, Ye y Wang publicaron un estudio que tuvo como finalidad de evaluar los efectos de la dismotilidad del cuerpo esofágico en los parámetros de reflujo en pacientes con ERGE. Dentro de sus hallazgos están la presencia de pausas amplias, 30 por ciento (12.5) vs 6 por ciento (2.5) $p < 0.001$, así como también presión de esófago medio aumentado (MEP mmHg) 47.3 ± 11.7 vs 91.3 ± 26.6 $p < 0.001$ y una Contractilidad distal integrada (DCI) (mHg-sec-cm) 349.8 ± 204.1 vs 1383.3 ± 720.3 $p < 0.001$ todo esto traduciendo presencia de MEI de mayor prevalencia en el grupo de pacientes con ERGE.¹⁵

En este mismo año y contrario a autores citados previamente, Shingo, Tomoaki, Yuki y Shinsaku realizaron un estudio cuyo objetivo fue identificar si había relación entre la presencia de motilidad esofágica inefectiva en pacientes con ERGE, a diferencia de otros autores ya mencionados, estos no identificaron diferencia significativa en la prevalencia de MEI entre los pacientes con y sin ERGE (37.5 y 21.1 por ciento, respectivamente; $p = 0.174$), concluyendo que no hay relación entre la presencia de enfermedad por reflujo gastroesofágico y motilidad esofágica inespecífica.¹⁶

Savarino, Gemignani, Pohl, Zentilin y Dulbecco publicaron un estudio que tenía la finalidad de evaluar la motilidad esofágica y el tránsito de bolo en paciente con ERGE, ellos identificaron que el aumento de la gravedad de los síntomas de ERGE se asoció con una disminución de la presión de reposo del EEI ($P < 0.05$) y la amplitud esofágica distal ($P < 0.01$), mayor prevalencia de hernia hiatal (HH) ($P < 0.01$) y mayor prevalencia de MEI ($P < 0.01$). Los pacientes con esofagitis erosiva y esófago de Barret presentaron un porcentaje significativamente menor de tránsito de bolo completo en comparación con ERGE no erosivo, 20 por ciento en ERGE no erosiva, 54 por ciento en esofagitis erosiva y 56 por ciento de esófago

en Barret ($P < 0.01$). La impedancia combinada con la manometría mostró una función esofágica anormal en el 4 por ciento de ERGE no erosivo, 22 por ciento en esofagitis erosiva y 21 por ciento de pacientes esófago de Barret con manometría esofágica normal. Estos demuestran con sus resultados que la presencia de grados mayores de la mucosa esofágica se asocia a función esofágica más alterada y que además es progresiva, expresándose en la mayoría de las veces como motilidad esofágica inefectiva y patrones anormales de tránsito de bolo.¹⁷

En 2017 se publica una investigación que tuvo como objetivo evaluar el vigor de contracción del cuerpo esofágico usando la integral de contracción distal y la función de barrera EGJ (EGJ-CI) en pacientes con síntomas de ERGE, estos identificaron que de 188 pacientes (42.6%) tenían DCI de la unión esofagogástrica bajo y el 25 por ciento tenía MEI. Concluyen que las alteraciones a nivel de la unión esofagogástrica y las métricas del cuerpo esofágico se asocian colectivamente con una carga elevada de reflujo esofágico, aumentan las proporciones de degluciones fallidas y son mejores predictores de la carga de reflujo, reforzando la evidencia de que la manometría esofágica de alta resolución es necesaria en pacientes sometidos a pruebas de reflujo.¹⁸

En 2015 investigadores buscaron determinar la relación entre las anomalías en MAR y la presencia de ERGE además de aclarar en qué medida la MAR puede predecir ERGE, dentro de sus resultados identificaron que pacientes con ERGE tuvieron una menor amplitud de contracción (55 vs 64 mmHg; $p = 0.045$) y presión basal del EEI (10 vs 13.2 mmHg; $p = 0.034$) que controles sanos. Pacientes con ERGE presentaban con más frecuencia HH en comparación con sujetos sanos (30% vs 7%; $p = 0,005$). Los pacientes con esofagitis por reflujo poseían valores de DCI más bajo que los pacientes sin esofagitis (558 frente a 782 mmHg cm s; $p=0,045$). No se presentaron diferencias a nivel estadístico en cuanto a velocidad de contracción, latencia distal, número de peristalsis fragmentadas, presión residual y longitud del EEI. A pesar de sus hallazgos determinan que la manometría de alta resolución no puede usarse para distinguir pacientes con ERGE de sujetos sanos.¹⁹

En 2014 se publica una investigación en donde se buscaba confirmar la relevancia clínica de la presencia de motilidad esofágica ineficaz que se observa con frecuencia en la enfermedad por reflujo gastroesofágico tomando en cuenta que los largos descansos del peristaltismo esofágico predicen la eliminación retardada del bolo. Se demostró un tiempo de exposición al ácido patológico en 23 de 40 pacientes estudiados, 10/15 pacientes con enfermedad erosiva (67%) y 5/25 reflujo no erosivo (20%) se caracterizaron por un número anormal de pausas pequeñas o grandes ($P < 0.05$), concluyendo que estas pausas podrían explicar el desarrollo de erosiones en pacientes con ERGE. ²⁰

Sun, Ke, Wang y Fang en 2014 exploraron las características dinámicas del esófago en pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico no erosivo y la esofagitis por reflujo. Identificaron que la longitud y la presión del EEI, la amplitud de contracción distal y la tasa de contracción efectiva del grupo con esofagitis erosiva fueron significativamente menores que las del grupo de enfermedad no erosiva NERD [(1.91 ± 0.06) vs. (2.19 ± 0.04) cm; (6.98 ± 0.31) vs. (8.54 ± 0.31) mmHg; (56.76 ± 3.21) vs. (75.57 ± 3.47) mmHg; 54.1 por ciento (46/85) vs. 76.1 por ciento (120/159), ambos $P < 0.05$]. El análisis de regresión logística multivariable mostró que, en comparación con el grupo con enfermedad no erosiva, la longitud del esfínter esofágico inferior, la tasa de contracción efectiva del cuerpo esofágico distal y la hernia hiatal fueron factores de riesgo para la aparición de esofagitis por reflujo (OR= 2.781, 0.037, 21.722, IC 95%). Concluyendo estos autores que la función de barrera antirreflujo en la unión gastroesofágica y la capacidad reducida para limpiar el cuerpo del esófago son factores importantes que conducen a esofagitis por reflujo. ²¹

Estudios han evaluado la asociación entre la MEI y la ERGE en pacientes sometidos a monitorización ambulatoria del pH, ellos identificaron motilidad esofágica ineficaz 16 por ciento en el grupo de reflujo patológico y solo 3 por ciento en el grupo de reflujo funcional ($p = 0.01$), se identificó que las presiones del esfínter esofágico inferior fueron menores en el grupo de motilidad esofágica ineficaz (19.7 versus 16.2; $p = 0.01$), y los tiempos de reflujo total en posición supina y vertical fueron más altos (10.3 versus 4.9; $p = 0.01$) en grupo de motilidad

esofágica ineficaz. Concluyen haciendo referencia a que hay relación entre la motilidad esofágica ineficaz y la enfermedad por reflujo gastroesofágico y que la ineficiencia motriz es directamente proporcional a la gravedad del ERGE.²²

En 2013 Chien, Hsun y Tsai publican un estudio que tuvo como objetivo investigar la hipótesis de si la presencia de motilidad esofágica ineficaz afecta las características fisiológicas de peristalsis secundarias. Estos identificaron que la presencia de respuesta peristáltica secundaria fallida durante la inyección lenta de aire fue más alta en individuos con MEI (3/11 [27 por ciento], $P < 0.001$), de igual forma en este mismo grupo de pacientes el volumen necesario para inducir dichas contracciones anormales es significativamente (6.1 ± 0.3 mL) que sujetos sanos (4.6 ± 0.3 mL, $P < 0.05$). La frecuencia de la respuesta peristáltica durante la inyección rápida de aire fue significativamente menor en pacientes con MEI y anormalidad de impedancia (40% [20-50%] que sujetos sanos (90%[90-100%], $P < 0.05$), lo que los llevó a concluir que la activación defectuosa de la peristalsis secundaria está presente en pacientes con motilidad esofágica con anormalidad de impedancia, indicando que la severidad de la ineficiencia de la motilidad esofágica asociada con la activación defectuosa de la peristalsis secundaria puede contribuir a la depuración esofágica deteriorada en pacientes con la enfermedad por reflujo gastroesofágico.²³

La hernia hiatal (HH) suele ser un hallazgo frecuente en individuos que cursa con ERGE aunque no necesariamente se ha identificado que exista asociación directa entre el grado o severidad de síntomas y la presencia de este defecto anatómico, en 2011 se publican los resultados de un estudio cuyo objetivo fue establecer la prevalencia de la dismotilidad esofágica en individuos con hernia hiatal y determinar si la herniación es un factor que puede relacionarse con dismotilidad esofágica en pacientes con ERGE. Se identificó que en pacientes con ERGE y hernia hiatal presentaron prevalencia de dismotilidad esofágica de 14.8 por ciento. Los pacientes con HH también mostraron la presencia de mayores grados de inflamación de la mucosa esofágica (47.5% versus 24.2%, $p < 0.001$), presión baja del esfínter esofágico inferior (10.4 versus 13.10; $p < 0.001$). Concluyen que, aunque la prevalencia de dismotilidad esofágica en pacientes con

hernia hiatal es mayor, la asociación entre estas variables no pudo ser establecida en individuos con enfermedad por reflujo gastroesofágico por lo que la hernia hiatal no es un factor de riesgo independiente para la dismotilidad. Mientras que Savarino en ese mismo año encontró relación significativamente estadística entre la presencia de ERGE y hernia hiatal.^{17, 24}

Las alteraciones de la motilidad esofágica no solo pueden verse de manera aislada en la ERGE con síntomas clásicos también en patologías secundarias a ella como es el caso de esófago de Barret y esofagitis por reflujo, esto es demostrado en un estudio publicado en 2013 donde se pudo identificar que los pacientes con esófago de Barret de segmento largo mostraron una presión media del esfínter esofágico inferior más baja y un mayor porcentaje de marcada hipotonía EII, además presentaron hipocontractilidad marcada del segmento distal del esófago (<30 mm Hg). Hacen referencia especial que en paciente con síntomas típicos de ERGE, pero sin esofagitis no se evidenciaron alteraciones de la motilidad esofágica. A diferencia de otros autores estos concluyen que estos hallazgos sugieren además que el proceso inflamatorio de ERGE se extiende desde la mucosa hasta la capa muscular lo que resulta en hipocontractilidad y compromete la motilidad esofágica de varios pacientes.²⁵

La morfología de la unión esofagogástrica puede desempeñar un papel importante en el mecanismo de defensa contra el reflujo y su morfología caracterizada a través de manometría de alta resolución puede ser útil para predecir una anomalía en pruebas de impedancia-pH en pacientes con ERGE. En una investigación publicada 2015 intentó establecer la correlación entre EGJ-integral contráctil (EGJ-CI) y diferentes parámetros de reflujo. Estos pudieron demostrar que cuando este valor está alterado por disfunción motora se produce un aumento gradual y significativo del reflujo gastroesofágico. En ese mismo año, este mismo autor publica otro estudio en donde establece una correlación entre los subtipos de unión esofagogástrica y los diferentes parámetros de reflujo, sus hallazgos demostraron que un aumento gradual y significativo en términos de tiempo de exposición al ácido, número total de episodios de reflujo y la asociación positiva de síntomas de reflujo se observan cuando hay mayor separación entre

el esfínter esofágico inferior y el diafragma crural, es decir morfología de UEG tipos II y III. Estos hallazgos son similares a los de Ham et al en 2017 quienes identificaron que las morfología de UEG tipo III fueron obtuvo una mayor puntuación de DeMeester (7.9 [1.6–12.6]) que la de tipo II (3.25 [0.9–5.975]) y I (1.75 [0.8–6.2]; $p < 0.01$). A diferencia de estos autores, Reddy, Baker, Lau y Chen dentro de su estudio no identificaron diferencias significativas entre los diferentes subtipos de UEG y la exposición al ácido en pacientes con o sin motilidad esofágica inefectiva.^{1,10,26,27}

La UEG puede también presentar alteraciones de motilidad sin que eso se exprese necesariamente con aumento significativo de la presión de EEI. En un estudio realizado en 2018 el cual tuvo como objetivo describir las características clínicas en pacientes con obstrucción al flujo de salida esófago-gástrica (EGJOO), se identificó que de los 44 pacientes que presentaban EGJOO, el 5.28 por ciento de ellos presentaban datos clínicos de ERGE. Concluyendo que esta entidad debe entrar dentro de las clasificaciones de alteraciones de la motilidad esofágica que contribuye de manera importante a la sintomatología clínica de reflujo.²⁸

Dentro de los diversas formas de manifestación de ERGE está la tos crónica la cual es una causa común de visitas a la consulta y en 2013 se publica un estudio que tuvo como objetivo identificar la relación entre la dismotilidad esofágica en pacientes con ERGE manifestado con tos crónica y estos identificaron que en pacientes con tos asociada a ERGE presentan presión basal general de UEG fue similar, pero la presión residual promedio del esfínter esofágico superior fue de -0.8mmHg vs -5.4mmHg en los pacientes controles con una valor de $P < 0.005$), un porcentaje de contracciones peristálticas primarias fue menor en el grupo con tos crónica y datos de reflujo evidenciándose un 56 por ciento vs 87 por ciento en el grupo control ($P = 0.03$), identificaron una presión intrabolo en el esfínter esofágico inferior mayor en el grupo con ERGE que en el grupo control (15.5 frente a 8.9; $P = 0.024$), concluyendo que la manometría de alta resolución identifica cambios en el EEI y la motilidad esofágica en pacientes con tos y datos de reflujo. Estos hallazgos sugieren que una gama de problemas que afectan cada etapa de la deglución puede causar o exacerbar la tos crónica,

la manometría de alta resolución puede identificar la causa de los síntomas y guiar al manejo eficaz incluso en una pequeña proporción de estos individuos, por lo que debe incluirse en la investigación de la tos crónica inexplicable.²⁹

Igual a los autores previos en 2018 Bennett, Patel, Sainani y Wang realizaron un estudio que tuvo como objetivo identificar la relación entre fallas peristálticas y síntomas esofágicos con la exposición al reflujo. Ellos identificaron que los pacientes con fallas peristálticas tienen más probabilidades de tener tos como síntoma de presentación que aquellos sin síntomas (43.4% vs 28.6%, $P = 0,024$), entre los pacientes con tos, la presencia de pausas peristálticas largas predijo una mejoría sintomática subóptima con la terapia antirreflujo ($P = 0.018$). Ellos concluyen que sus hallazgos respaldan una mayor probabilidad de falta de actividad contráctil en el esófago proximal en pacientes con tos y reflujo.³⁰

Otro síntoma asociado a ERGE, aunque poco frecuente es la presencia o sensación de globus, en un estudio cuyo objetivo fue comparar la motilidad esofágica entre la enfermedad por reflujo gastroesofágico pacientes con síntomas típicos con y sin sensación de globo se determinó que el grupo ERGE + globus mostraron mayor presión basal y longitud del esfínter esofágico inferior y presión residual del esfínter esofágico superior que la del grupo ERGE sin globus (3.47 ± 0.76 vs 2.65 ± 0.62 cm, 21.71 ± 9.68 vs 16.04 ± 8.49 mmHg, 7.30 ± 4.42 vs 4.12 ± 2.92 mmHg, todos $p < 0.05$). La dismotilidad esofágica en el grupo de ERGE y que de manera concomitante poseían sensación de globus fue de 33.3 por ciento mientras que en aquellos que no tenían añadido la presencia de globus fue de 23.3 por ciento, aunque sin diferencia significativa entre ambos grupos. Concluyen que la manometría esofágica de alta resolución puede proporcionar información sobre la motilidad esofágica en ERGE con enfermedad típica y síntomas atípicos que pueden ayudar a la profundización en el estudio de ERGE.³¹

I.2. Justificación

La ERGE impacta de manera negativa el estilo de vida diaria de los afectados, pues interfiere con sus actividades físicas cotidianas, a nivel psicosocial, higiene del sueño y disminución en la productividad laboral. Los efectos negativos en la

calidad de vida de la ERGE dependen de la frecuencia y la gravedad de los síntomas en lugar de la presencia de esofagitis. Se ha identificado que los casos de pacientes con ERGE no erosiva tenían actividad diaria más severamente deteriorada y puntajes más bajos que los de esofagitis erosiva. Los pacientes con ERGE con predominio de acidez estomacal presentan actividades diarias más severamente deterioradas y una salud general más baja.³²

La ERGE es una condición altamente prevalente en los países occidentales, en Brasil corresponden al 12 por ciento de las personas que viven en áreas de no rurales. Esta enfermedad tiene una mayor prevalencia entre individuos de 55 años y mayores y sus complicaciones, como la esofagitis erosiva, son comunes en los hombres blancos. Sin embargo, la afectación en la calidad de vida no solo es exclusivo de este rango de edad puesto que en pacientes jóvenes estudiantes que presentan síntomas estos representan un impacto negativo en su calidad de vida, un estudio identificó una prevalencia de síntomas de ERGE como pirosis el 40 por ciento; regurgitación el 41 por ciento; tos crónica el 53 por ciento; dolor en el pecho el 33 por ciento; laringitis el 80 por ciento y el impacto de en la calidad de vida medida en las veces a la semana que se presentaban los síntomas, estos determinaron la presencia de pirosis 2 o más veces por semana (IC 95%: 7,93-418,7; $p < 0,001$), 3 o más veces por semana (IC 95%: 6,87-419,0; $p < 0,001$), y regurgitación 2 o más veces por semana (IC 95%: 2,45-16,89; $p < 0,001$), 3 o más veces por semana (IC 95%: 2,16-19,13; $p < 0,001$), hasta 8 semanas (IC 95%: 1,21- 10,14; $p < 0,006$). A mayor cantidad de episodios por semana de síntomas peor la asistencia laboral y en general, peor calidad de vida.³³

Debido al alto impacto que confiere la ERGE a la calidad de vida de los individuo afectados de ERGE y el advenimiento de la MAR se ha podido profundizar en la fisiopatología de los síntomas y sus efectos o causas en la anatomía esofágica. Es por ello que se ha intentado identificar una relación causal entre la ERGE y la motilidad esofágica ineficaz, peristalsis fragmentada, alteraciones a nivel del esfínter esofágico inferior, entre otras. Se sabe que puede aparecer MEI hasta de 19,1 por ciento hasta un 22.7 por ciento de los pacientes, así como también peristaltismo fragmentado en 14,9 por ciento, la presencia de relajación

transitoria del esfínter esofágico inferior, aumento de la presión de esfínter esofágico superior en caso de pacientes que se presenten con tos crónica. También en pacientes clasificados con esofagitis grado C o D pueden tener disfunción motora no solo del esfínter esofágico inferior sino también en el cuerpo esofágico lo que conlleva a mayor probabilidad de erosiones. ^{9,10,12,14}

Se ha podido evidenciar que la exposición al ácido patológica puede producir enfermedad erosiva hasta en 67 por ciento y no erosiva en 20 por ciento y estas a su vez pueden llevar a un número anormal de pausas pequeñas o grandes en la peristalsis, pudiendo estas pausas explicar el desarrollo de erosiones en pacientes con ERGE. También se ha podido reconocer que en pacientes con motilidad esofágica ineficaz el volumen umbral para inducir peristalsis secundaria es mayor, lo que puede contribuir a la depuración esofágica deteriorada en pacientes con ERGE. ^{20,23}

Aquí radica la importancia de determinar la prevalencia de alteraciones manométricas en pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico mediante el uso de manometría de alta resolución, si bien es un método invasivo, el mismo permite de manera objetiva determinar las alteraciones que con más frecuencia se podría encontrar en esta población, este dispositivo diagnóstico está disponible en nuestro centro de salud. Tomando en cuenta que el control sintomático de esta entidad es el objetivo que se busca con el tratamiento farmacológico, además permitiría identificar las causas de la refractariedad de la sintomatología en algunos casos.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Desde ya hace más de una década se ha tratado de identificar si alteraciones en parámetros manométricos en pacientes con ERGE son resultados o causa del mismo en Shih-Chi y Vinjirayer identificaron en sus estudios, de manera independiente, una incidencia global de MEI en pacientes solo con reflujo de 49,4 por ciento y de 77 por ciento de pacientes con exposición anormal al ácido además de una frecuencia de trastornos de la motilidad en un 30 por ciento. ^{2,3}

Sin embargo, varios autores no han podido demostrar que exista mayor prevalencia de MEI en pacientes con ERGE así como tampoco mayor cantidad de alteraciones de motilidad en este grupo de pacientes, considerando que la presencia de motilidad esofágica inefectiva en manometría en paciente con ERGE no debe ser tomado en cuenta como causa o consecuencia de la misma. Otros autores a pesar de identificar MEI hasta en un 29 por ciento, su relación en cuanto a la prevalencia de los síntomas no fue estadísticamente significativo entre los grupos. ^{5,6}

En cuanto al impacto en la calidad de vida de los pacientes con reflujo se conoce hasta la fecha que en estos la misma esta disminuida, la acidez estomacal, regurgitación ácida y dolor epigástrico son síntomas clínicos típicos de ERGE y son estos síntomas los que pueden afectar la productividad laboral de los pacientes, el sueño, la dieta y las actividades diarias, lo que resulta en una reducción de la calidad de vida. ³⁴

La calidad de vida en la población con ERGE decae de manera significativa y esta es directamente proporcional a la severidad, más frecuente en paciente con acidez estomacal o regurgitación de moderada a severa. Los síntomas de la ERGE afectan distintos aspectos de la vida de dichos individuos, causando alteraciones en el patrón del sueño, una menor concentración en las actividades cotidianas, además en la actividad física, perjudicando el aspecto psicosocial del bienestar del paciente, incluido el disfrute de lo social, encuentros, intimidad y el sexo. ³⁵

En un estudio realizado en 2014, donde se aplicaron cuestionarios de calidad de vida a 232 pacientes con síntomas de reflujo se identificó que aquellos pacientes en el grupo de acidez estomacal presentaban más interrupciones al dormir (22.3% diario vs 4.8%, $P = 0.021$), más problemas para comer o beber (27.8% vs 9.7%, $P = 0.008$), más interferencias en el trabajo diario (11.2% vs ninguno, $P = 0.011$), y puntuaciones más bajas del cuestionario «*short form*» SF-36 (57.68 vs 64,69, $P = 0,042$), que en los pacientes con regurgitación. Quienes mostraron predominio de acidez estomacal tenían actividades diarias más severamente deterioradas y una salud general más baja. ³²

En la República Dominicana no se han realizado estudios de manometría de alta resolución en pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico y tomando en cuenta que en el momento actual la manometría de alta resolución podría mostrar hallazgos importantes en la morfología esofágica y de parámetros manométricos que podrían cambiar el impacto que a largo plazo conlleva la presencia de esta enfermedad en la calidad de vida de los pacientes y basados en los datos anteriores y en la revisión de la literatura previamente citada, es necesario contestar a la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuáles son los hallazgos de manometría de alta resolución en pacientes con síntomas de reflujo del departamento de gastroenterología del Centro de Diagnóstico Medicina Avanzada y Telemedicina (CEDIMAT), 2019-2020?

III. OBJETIVOS

III.1. General:

1. Determinar los hallazgos en manometría de alta resolución en pacientes con datos de reflujo gastroesofágico del departamento de gastroenterología del Centro De Diagnóstico Medicina Avanzada y Telemedicina (CEDIMAT), 2019-2020.

III.2. Específicos:

Determinar los hallazgos en manometría de alta resolución en pacientes con datos de reflujo gastroesofágico del Centro De Diagnóstico Medicina Avanzada y Telemedicina (CEDIMAT) 2019-2020, según:

1. Edad
2. Sexo
3. Motilidad esofágica inefectiva
4. Obstrucción funcional del EEI
5. Peristalsis fragmentadas
6. Morfología de la unión gastroesofágica
7. Relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior
8. Presión del esfínter esofágico inferior

IV. MARCO TEÓRICO

IV.1. Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico

La enfermedad por reflujo gastroesofágico, conocida por las siglas ERGE es, probablemente, la condición más común identificada en las consultas de los especialistas en gastroenterología, así como también en otras áreas de medicina clínica como sería medicina interna, medicina familiar, entre otros.

IV.1.1. Historia

En el año 1926 Ake Akerlund fue quien hizo por primera vez una descripción de que en personas con hernia hiatal presentaban dolor inmediatamente después de los alimentos, generalmente asociado a síntomas como pirosis y manifestaciones de disfagia. A partir de esta fecha y, durante todo el siglo XX, se produjeron grandes avances en cuanto al manejo de la enfermedad por reflujo mediante la incorporación de rayos X, tomografía axial computarizada, la manometría esofágica, laparoscopia y otros sistemas de asistencia quirúrgica. De manera paralela a los avances quirúrgicos, se producen adelantos a nivel farmacológico mediante la incorporación de fármacos como los bloqueadores H₂, procinéticos e inhibidores de la bomba de protones.³⁶

IV.1.2. Definición

Por regla general en el 2006 la definición de ERGE según el consenso de Montreal es la siguiente: «condición que se desarrolla cuando el reflujo del contenido del estómago hacia el esófago causa síntomas problemáticos y / o complicaciones». Esta definición ha permitido incluir a la mayoría de los pacientes como aquellos que presentan esofagitis por reflujo con o sin síntomas y a aquellas con síntomas, pero ningún otro hallazgo.^{37,38}

IV.1.3. Etiología

El aumento en la prevalencia de ERGE puede deberse a múltiples factores, como la edad avanzada, el sexo, la raza, la ingesta de analgésicos, el consumo de ciertos tipos de alimentos y bebidas, la disminución de la prevalencia de la

infección por *Helicobacter pylori*, el tabaquismo, antecedentes familiares de ERGE, alto índice de masa corporal (IMC) y actividad física limitada. Estos factores de riesgo han sido relacionados de manera primordial con el estilo de vida del paciente.³⁹

La ERGE se desarrolla al momento en que se conjugan aumento de factores agresores sobre los mecanismos de defensas naturales del esófago, como la barrera de unión esofagogástrica y aclaramiento del ácido esofágico, que normalmente contribuye al mantenimiento de condiciones fisiológicas en este entorno. Existen Múltiples mecanismos involucrados en la patogénesis de ERGE incluyendo: (1) anomalías motoras, como alteración del tono de reposo del esfínter esofágico inferior, relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior, depuración de ácido esofágico deteriorada y vaciamiento gástrico retardado; y (2) factores anatómicos, como la hernia hiatal y obesidad.^{40,41}

De manera anatómica hay un mecanismo de válvula entre el esófago y el estómago, el cual está formado por el EEI y el diafragma crural, el papel de esta válvula es, en condiciones de reposo, crear un ajuste fino de zona de alta presión (15-30 mmHg por encima de la presión intragástrica) esto evita el reflujo de contenido gástrico hacia el esófago. Una minoría de pacientes con ERGE experimenta unas presiones de EII extremadamente bajo (<6 mmHg) y que cada vez que en el estómago la presión excede la presión del EEI, se produce un reflujo, dicho tono basal del esfínter se correlaciona normalmente con grados de esofagitis y / o presencia de complicaciones de ERGE en las que se incluye la estenosis péptica y la enfermedad de Barrett.⁴²

Las relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior (RTEII) son relajaciones espontáneas del EEI con duración de 10-60 segundos, que no están relacionadas con la deglución, siendo los principales contribuyentes de estos la distensión gástrica mediante los receptores de estiramiento. Estas ocurren en individuos sin ninguna alteración patológica en números de frecuencia iguales a los individuos afectados con ERGE, aunque se asocia un mayor porcentaje de RTEEI con reflujo en pacientes con ERGE. Así como la presión basal del EII, la frecuencia de RTEEI está influenciada por hormonas endógenas

(colocistoquinina, progesterona, etc.) así como también puede verse afectada por medicamentos (bloqueadores de los canales de calcio, nitratos, antidepresivos tricíclicos, benzodiazepinas, fármacos anticolinérgicos, teofilina, etc.), alimentos específicos (grasas, chocolate, etc.) además de hábitos diarios (alcohol, cafeína, fumar).^{43, 44}

La MEI y la RTEEI son contribuyentes directos de la aparición de ERGE porque se asocia a un vaciamiento esofágico deteriorado. El aclaramiento del ácido esofágico es un mecanismo de protección vital en el que juegan un papel determinante el peristaltismo primario y secundario, así como la presencia de bicarbonato de la saliva deglutida. La peristalsis primaria ocurre unas 60 veces por hora, de manera aproximada, justo después de cada deglución, mientras que peristaltismo secundario se observa en ausencia de deglución como resultado de la distensión esofágica o de la presencia de contenidos ácidos en la luz esofágica. La deglución de saliva la cual tiene un pH 7.8-8.0 es fundamental para el aclaramiento del ácido esofágico, así como para la restitución del pH esofágico. Por tanto, mientras más lento sea el aclaramiento esofágico mayor contacto con la mucosa esofágica tendrá el contenido refluido.^{45,46,47}

La hernia hiatal se ha considerado como factor de riesgo significativo, pues esta se asocia con desintegración del EEI dado que el estómago proximal asciende al tórax y se separan los componentes de la UEG, el diafragma crural y el esfínter esofágico inferior. En pacientes con esofagitis erosiva severa y en aquellos con ERGE complicada, la hernia hiatal está presente en mayoría de los casos. La hernia de hiato afloja el esfínter esofágico inferior y aumenta la frecuencia de RTEEIs además de que disminuye el aclaramiento esofágico y aumenta el reflujo actuando como un depósito de ácido gástrico en el saco herniario.⁴⁸

La obesidad ha sido considerada como un factor de riesgo clave de ERGE, las crecientes tasas de obesidad, con una prevalencia de 35.5 por ciento para hombres y 35.8 por ciento para mujeres, están asociadas con la aparición temprana de ERGE, como factor independiente (aproximadamente 50% en morbilidad). Los mecanismos que se han propuesto en este sentido se encuentran

aumento de la presión abdominal, retraso en el vaciado gástrico, aumento de la frecuencia de RTEEI y la presión basal del EEI disminuido. La incidencia de los síntomas de reflujo aumenta progresivamente con el aumento del índice de masa corporal y está ampliamente aceptado que incluso el aumento de peso a corto plazo es asociado con un riesgo de síntomas de ERGE de tres a cuatro veces mayor.^{49,50,51}

Además, se han afirmado varios otros factores. como causas de los síntomas de acidez estomacal. Síndrome metabólico o sus componentes y especialmente la hipertrigliceridemia se han asociado con esofagitis erosiva o reflujo síntomas respectivamente, se ha identificado que el hábito tabáquico independiente de la dosis se relaciona con la ocurrencia de síntomas de reflujo gastroesofágico.^{52,53}

Desde hace varias décadas se han tratado de identificar genes que pudieran estar asociados a ERGE. Múltiples genes de un solo nucleótido (SNP) se han propuesto en asociación de estudios amplio del genoma (GWAS) como factores potenciales , a nivel genético, en la aparición de la enfermedad por reflujo. La ingerencia de los genes en la ERGE alcanza hasta el 31 por ciento en gemelos monocigóticos, así mismo se ha determinado que en ciertas poblaciones existe una asociación entre la gravedad de los síntomas de ERGE, componentes del síndrome metabólico y marcadores inflamatorios debidos a una carga genética común.^{54,55,56}

Partículas como las citocinas proinflamatorias como la IL-1 β e IL1RN (gen que codifica un antagonista del receptor de IL1 de la molécula no señalizante) se ha asociado a inflamación de la mucosa gástrica prolongada, así mismo como destrucción de las células encargadas de la formación y liberación de HCL, (células parietales), todo esto se traduce en hipoclorhidria, que reducen el riesgo de ERGE. La presencia de IL1B511 * T / IL1RN * 1 combinado con la afectación por H. Pylori, se asociado a un efecto protector contra el desarrollo de ERGE. Por otro lado, a presencia y expresión alterada de la ciclooxigenasa2 (COX-2), IL-10 (citocina antiinflamatoria), glutatión-S-transferasas (especialmente GSTP1 * b), ciclina D1 (CCND1) y genes de reparación del ADN (XRCC1, hMLH1) se han implicado directamente a mayor riesgo de ERGE y complicaciones como Barret y

adenocarcinoma. Además, el genotipo homocigoto variante G / G del factor de crecimiento epidérmico (A61G) y el polimorfismo genético C825 de GNB3 (proteína G) también parecen contribuir a un riesgo elevado de estas afecciones.⁵⁷

El gen FOXF1 puede desempeñar un papel en la regulación de la contracción del esfínter esofágico inferior ya que este está estrechamente relacionado al desarrollo del músculo liso gastrointestinal. Las variabilidades de los SNP pudieran explicar la variación fenotípica del 7 por ciento de los pacientes con ERGE. A pesar de la base poligénica de la ERGE, se han sugerido dos loci genéticos específicos con alta asociación con la ERGE: rs10419226 en el cromosoma 19 y rs2687201 en el cromosoma 3. Se han identificado un total de 30 loci de riesgo de ERGE susceptibles, se encontró en el SNP rs10852151 en el cromosoma 15 y en rs520525 en el gen homeobox 1 (PRRX1) se han relacionado con efecto sobre la expresión génica en tejidos relevantes, como la unión gastroesofágica, el esófago muscular, la mucosa del esófago y el estómago. Los genes de riesgo de ERGE influyen en la regulación de varias vías biológicas, incluido el canal iónico y la adhesión celular.^{55,58}

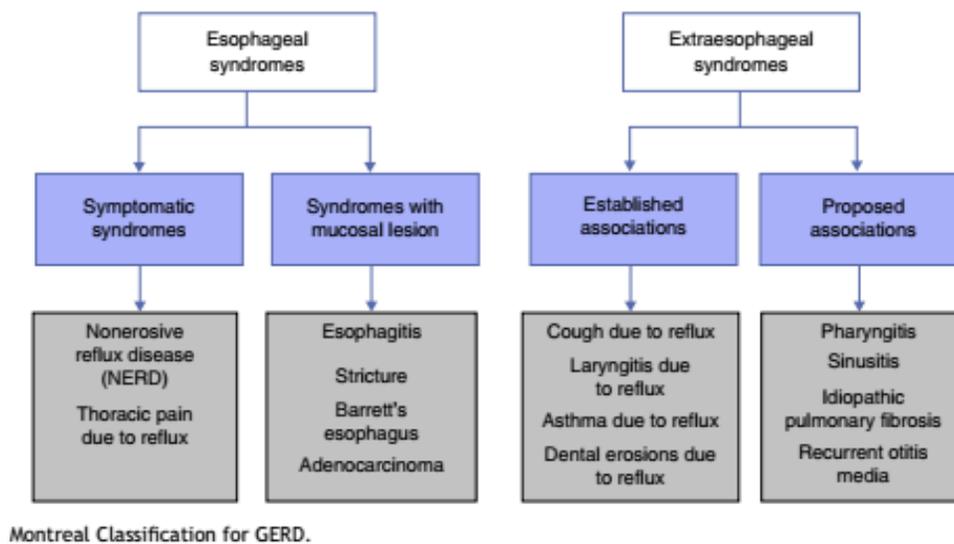
El análisis de loci cuantitativos de rasgos de expresión (eQTL) revelaron que hay loci genéticos que confieren riesgo significativo para ERGE, los genes ABHD10, RNF7, RASGRF2, BTF3P7, C8orf4, GLDC y ADAMTS17, ubicados en la región de riesgo de ERGE podrían ser candidatos potenciales de riesgo de ERGE. Dos genes más, SLC9C1 (un intercambiador NA + / H +) asociado con eQTL en la unión gastroesofágica y el SLC3A1 (un transportador de aminoácidos) asociado con eQTL en la mucosa del esófago, son de gran interés en términos de tratamiento con IBP. Los genes de riesgo ADAMTS17 (rs4965272) y ADAM10 deben permanecer bajo investigación continua, ya que ADAMTS17 participa en numerosos procesos biológicos y ADAM10 controla la escisión proteolítica de la e-cadherina en pacientes con ERGE.⁵⁴

Los factores genéticos también pueden dar explicación a la variabilidad fenotípica de la gravedad de los síntomas y aumentan el conocimiento de la etiología de la enfermedad. Las investigaciones en el campo genético y su

influencia en la enfermedad por reflujo y sus complicaciones como Barret y adenocarcinoma podrían ser de utilidad para la creación de tratamientos dirigidos en contra de las vías moleculares que en forma directa, se asocian con la patogénesis de esta entidad. Además, se pueden descubrir marcadores genéticos para ayudar a identificar a los individuos de mayor riesgo para la intervención y evitar la progresión de ERGE a adenocarcinoma.^{55,59,60}

IV.1.4. Clasificación

Tradicionalmente la enfermedad por reflujo gastroesofágico ha sido clasificada mediante la escala de Montreal, esta se divide en dos grandes grupos: los síndromes esofágicos, que a su vez se subdividen en solo síntomas y en aquellos con evidencia endoscópica y síndromes extraesofágicos.⁶¹(Ver figura 1)



Existe una clasificación fenotípica para la ERGE donde se incluye: la esofagitis erosiva, enfermedad por reflujo no erosiva y el esófago de Barrett. En general, los pacientes tienden a permanecer dentro su presentación fenotípica a lo largo de su vida con muy poca progresión o regresión.^{61,62}

IV.1.5 Fisiopatología

La enfermedad por reflujo gastroesofágico se desarrolla a través del reflujo de jugo gástrico hacia el esófago, esta exposición excesiva al reflujo normalmente se

previene en función de la barrera antirreflujo y el resultado directo de una barrera antirreflujo deteriorada es un mayor número de eventos de reflujo. Una vez producido el reflujo las lesiones y la sintomatología dependen de la duración de la exposición y la composición caustica del jugo gástrico, la duración de la exposición al reflujo, a su vez, se determina por el grado de efectividad del aclaramiento del reflujo esofágico, en donde participan de manera directa el peristaltismo, la salivación y la presencia de una hernia hiatal.^{37,63}

IV.1.5.1. Alteraciones en la anatomía y / o fisiología normal de la zona de alta presión de la barrera antirreflujo que explican la fisiopatología subyacente de la ERGE

Se han descubierto varios mecanismos fisiopatológicos nuevos para el reflujo: (1) un perfil de presión atenuada del musculo circular del EEI (2) un perfil de presión ausente en el complejo muscular del cierre gástrico / fibras estribo gástricas (3) un aumento en la distensibilidad de los componentes del músculo liso de la UEG en pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico (4) relajación excesiva del cierre gástrico y complejo de fibra muscular de la fibras estribo gástricas a la estimulación nicotínica en pacientes con esófago de Barrett y (5) ausencia de contracción de longitudinal de muscularis mucosae en la UEG durante la deglución en pacientes con ERGE.⁶⁴

IV.1.5.1.1 Ausencia del perfil de presión del cierre gástrico y del complejo de fibras musculares del cierre gástrico y atenuación del perfil de presión de la musculatura circular del EEI en ERGE

Mediante el uso simultáneo de ultrasonido y manometría con manipulación farmacológica de la UEG en pacientes con ERGE, descubrimos que los perfiles de presión del músculo liso pueden mostrar ausencia del pico de presión distal tanto en inspiración como espiración, indicando ausencia de tono dentro del complejo muscular de las fibras estribo gástricas y el del cierre gástrico.⁶⁴

IV.1.5.1.2 Mayor distensibilidad dentro de la UEG en pacientes con ERGE

Se ha podido demostrar un aumento en la distensibilidad de UEG en pacientes con ERGE, se ha evidenciado que las presiones de rendimiento y el volumen de aire en el estómago que se requiere para causar una abertura son significativamente más bajos en pacientes con ERGE en comparación con los sujetos de control normales.⁶⁴

IV.1.5.1.3 Aumento de la relajación mediada por nicotínicos en pacientes con ERGE

Se ha podido identificar mediante estudios farmacológicos que en esófagos humanos las curvas de concentración-respuesta con carbacol muestran disminución significativa en la contractilidad tanto de las fibras estribo gástricas como de las fibras musculares circulares en pacientes con esófago de Barrett en comparación con los donantes sin ERGE. Se observó que, en la respuesta contráctil, estas relajaciones son mediadas por receptores nicotínicos y que pueden estar involucradas en la fisiopatología de la ERGE y pueden ser responsables de la disminución de los perfiles de presión y el aumento de la distensibilidad que se encontraron en la UEG en pacientes con ERGE.⁶⁴

IV.1.5.1.4 Ausencia de contracción de la mucosa durante la deglución

Usando ultrasonidos endoluminales simultáneos con manometría y ultrasonido transabdominal para investigar el esófago distal y estómago proximal en sujetos normales de control, se ha observado un aumento en el área de superficie de la sección transversal de la mucosa / submucosa, junto con un aumento en el grosor de la muscularis mucosa durante la deglución. La contracción en todo lo largo de la muscularis mucosae en el esófago distal y el estómago proximal actúa como un factor protector durante el acto deglutorio y forma de manera secundario un tapón que protege la luz esofágica distal del reflujo gástrico cuando la UEG se relaja. Existen dos posibilidades por las que en pacientes con ERGE este efecto no esté presente, primero, debido al reflujo crónico de contenido gástrico, puede haber una reacción inflamatoria dentro de la mucosa / submucosa, que puede liberar sustancias que inhiben secundariamente

la contracción de la muscularis mucosae o causar daño directo a la muscularis mucosa o que la falta de contracción de la muscularis mucosa puede ser un mecanismo defectuoso primario, y el hecho de que la mucosa / submucosa no se estira hacia la parte distal el esófago puede ser uno de los mecanismos fisiopatológicos que conducen a la ERGE.⁶⁴

IV.1.5.2. Reflujo gástrico

El jugo gástrico se compone de enzimas ácidas, biliares y digestivas que ayudan a digerir los alimentos para que puedan pasar al intestino delgado, aunque pueden resultar nocivas para la mucosa esofágica, debido a que puede dañar la mayoría de las capas epiteliales, a menos que se interpongan medios protección adecuadas para amortiguar el ácido y proteger la mucosa de sus efectos irritantes. El ácido es el principal determinante de los síntomas de esofagitis y reflujo.⁶⁵

En pacientes que reciben altas dosis de inhibidores de la bomba de protones (IBP), el jugo gástrico típicamente permanece ácido, denominado reflujo débilmente ácido. Material débilmente ácido refluído se ha asociado a la presencia de sintomatología descrita como (regurgitación, basada principalmente en el volumen suministrado al esófago y posiblemente a la orofaringe, pero también a la acidez estomacal) y a las lesiones. La pepsina es una sustancia contenida en el jugo gástrico y se le atribuye propiedades que inducen a lesión de la mucosa, de hecho, cantidades ínfimas de esta molécula pueden producir daños sobre la mucosa esofágica, aunque para que se produzca dicho efecto debe encontrarse un medio ácido dado que la mayoría de las pepsinas están inactivas a pH 4.5–7.0. Los ácidos biliares alteran la integridad de la barrera mucosa pues interrumpen las funciones celulares y dañan estructuras de la membrana celular y afectan de manera directa los patrones secretores junto con dismotilidad antroduodenal produce aumento de la cantidad de bilis en el estómago, la exposición esofágica a esta bilis mezclada con ácido se asocia con grados más graves de esofagitis.^{66,67,68}

La cantidad de estudios que buscan identificar el papel que juega la microbiota en la enfermedad por reflujo es escaso, todo esto fuera de la relación establecida

que hay con la infección por *Helicobacter pylori*. Estudios epidemiológicos reportan tendencias inversas respecto a que tiempo hay entre la presencia de ERGE y la enfermedad de úlcera péptica relacionada con *H. pylori*, lo que indica una interacción que involucra el patrón de gastritis. Así mismo, el *H. pylori* predominante en cuerpo gástrico disminuye la secreción de ácido gástrico al reducir el total volumen de masa de células parietales, mientras que *H. pylori* con predominio antral aumenta la secreción de ácido, basado en alteraciones en la inhibición de retroalimentación negativa a través de la interferencia de células D en el antro, independientemente de esto se requieren alteraciones de otros componentes de la fisiopatología para que se produzca la ERGE.⁶⁹

La distribución y el volumen de jugo gástrico dentro del estómago también pueden ser importantes en la patogénesis de la ERGE, la distribución del jugo gástrico en términos de su relación con la bolsa de ácido posprandial y las variantes anatómicas, como el estómago en cascada (fondo gástrico retroflexado, que se llena preferentemente con la ingestión). La bolsa de ácido es una capa de jugo gástrico que se puede identificar sobre el bolo alimenticio ingerido y se coloca debajo de la unión esofagogástrica (EGJ) en condiciones posprandiales normales, estudios han podido identificar que éste se asocia con ERGE y que en pacientes con hernia hiatal su localización se altera y promueve el reflujo ácido.^{70,71,72}

IV.1.5.2.1. Eventos de reflujo

La exposición al reflujo comienza con eventos de reflujo. La barrera antirreflujo es una zona anatómica compleja de alta presión compuesta por un mecanismo sinérgico dado por el esfínter esofágico inferior y el diafragma crural. El efecto de barrera se mantiene debido a la presencia de dos factores primordiales la forma de válvula del colgajo gastroesofágico, la cual se sostiene del ligamento freno esofágico y de las fibras estribo gástricas del cardias, esto permite la sujeción del EEI intrínseco dentro del diafragma crural extrínseco, así estas dos estructuras se superponen y crean una barrera más efectiva. La gravedad del

reflujo se correlaciona con la gravedad de la disfunción de cada uno de los componentes individuales de la barrera antirreflujo.⁷³

El esfínter esofágico inferior es un segmento corto del músculo liso contraído tónicamente en el extremo distal del esófago; su tono de reposo varía en individuos sanos entre de 10 a 30 mmHg, en relación con la presión intragástrica, este esfínter fisiológico permite compensar el gradiente de presión gastroesofágica a través de la unión gastroesofágica. Se producen fluctuaciones de presión del EEI durante el día, hay momentos donde este valor supera los 80 mmHg con el complejo motor migratorio, hasta fluctuaciones menores con valores mucho más bajos en estado posprandial. La presión del EEI se afecta por factores miogénicos y neurogénicos los cuales pueden ser modificados por la presión intraabdominal, distensión gástrica, péptidos, hormonas, alimentos y medicamentos.^{74,75}

El hiato diafragmático se encuentra a nivel de la unión escamocolumnar, rodeando el esfínter, es un canal en forma de lágrima de aproximadamente 2 cm a lo largo, la competencia de este viene dado gracias a sus dos componentes, el EEI y el diafragma crural. Una presión aumentada de la UEG a través de muchas actividades se puede atribuir a contracción del diafragma crural. En sujetos con hernia hiatal la función del diafragma crural se compromete debidos a su desplazamiento axial y disrupción radial por atrofia secundaria a la dilatación del hiato.⁷³

IV.1.5.2. Mecanismos de reflujo

El reflujo generalmente ocurre a través de 4 mecanismos: relajaciones transitorias del EEI, baja presión del EEI, relajaciones del EEI asociadas con la deglución y esfuerzo durante períodos con baja presión de EEI. Existen mecanismos para prevenir el reflujo y estos pueden variar según las circunstancias fisiológicas y anatómicas de la UEG, tal es el caso del diafragma crural que impide episodios de reflujo ante aumentos de presión repentinas y esfuerzos intraabdominales. Por su parte, la presión basal del EEI es importante durante el descanso en supino, así como en estado posprandial, y un esfínter

esofágico hipotenso puede predisponer a más reflujo por la noche y después de las comidas. Si se compromete en alguna forma estos mecanismos, se producirá un efecto sumatorio de los efectos nocivos y se produce aumento de los eventos de reflujo y exposición anormal al ácido por parte de la mucosa esofágica.⁶³

Está descrito que las RTEEI son el mecanismo que con mayor frecuencia permite reflujo gastroesofágico a pesar de que se encuentre en períodos de presión normal (> 10 mmHg), dentro de su definición se incluye que estas ocurren de forma independiente a la deglución, no se dejan acompañar de movimientos peristálticos, se produce en consecuencia de inhibición diafragmática y tienen un tiempo de persistencia más largos que las relajaciones EEI inducidas por la deglución (> 10 segundos). El mayor estímulo para desencadenar estos eventos es la distensión del estómago proximal, que estimula las terminaciones intraganglionares lamelares que se encuentran en el receptor de las aferencias, estas fibras se proyectan hacia el núcleo del tracto solitario en el tronco encefálico y posteriormente a los núcleos motores dorsales del vago. Las neuronas del núcleo motor dorsal se proyectan a las neuronas inhibitorias localizadas dentro del plexo mientérico del esófago distal y se produce una respuesta motora integrada que implica relajación del EEI a través de respuestas inhibitorias reflejas, contracción muscular longitudinal que reduce la obstrucción de UEG y reposicionamiento del EEI sobre la crura, inhibición diafragmática crural y contracción del diafragma costal como el estado efector final del reflejo.^{76,77,78,79}

Existen un gran número de neurotransmisores y receptores que se encargan del control y modulación de estas relajaciones transitorias y se incluyen el gamma-amino ácido butírico (GABA) el cual tiene como propósito la activación de receptores a nivel del tronco encefálico y vías aferentes vagales; el glutamato que se une a receptores metabotrópicos de glutamato-5 del tronco encefálico; y endocannabinoides que se unen a su vez a los receptores cannabinoides tipo 1 en el cerebro. Si bien es cierto que las RTEEI se pueden presentar hasta en 90 por ciento de los episodios de reflujo de pacientes normales o en pacientes sin hernia de hiato, individuos que cursan con HH poseen un perfil heterogéneo dado que en estos los episodios de material refluído se producen en momentos de

presiones basales disminuidas y en asociación a relajación del EEI durante la deglución.^{80,81}

En esencia, el reflujo gastroesofágico requiere «2 golpes» a la UEG, en primer lugar, inhibición intrínseca del EEI y del diafragma crural extrínseco en el marco de una RTEEI y en pacientes con una unión esofgogastrica normal. Mientras que en individuos portadores de HH pueden ya tener un compromiso preexistente del esfínter hiatal y el reflujo ocurre con solo producirse relajación del EEI intrínseco o hasta en peridoso que cursa con disminución de la presión del EEI o durante la relajación deglutoria. De hecho, el reflujo asociado a la deglución es un mecanismo exclusivo de hernia de hiato, aunque también podría observarse en casos de manipulación quirúrgica del intestino anterior, como bypass gástrico o bandas gástricas laparoscópicas.⁸²

Los episodios de reflujo en el contexto de ERGE pueden producirse ante la presencia de presión del EEI disminuida y esto puede ser inducido por tensión o reflujo libre. El reflujo inducido por la tensión ocurre cuando un EEI hipotenso se abre en asociación con un aumento brusco de presión intraabdominal, estudios manométricos indican que esto rara vez ocurre cuando la presión del EEI es > 10 mmHg, raro también en casos de hernia hiatal. Por su parte, un reflujo libre esta caracterizado por disminución del pH intraesofágico sin cambios de presión intragástrica o intraesofágicas identificables, estos episodios se pueden ver cuando la presión de EEI está dentro de 0–4 mmHg de la presión intragástrica; esto ocurre en pacientes con esclerodermia terminal o después miotomía quirúrgica en casos de acalasia.^{81,83,84}

IV.1.5.2.1. Aclaramiento esofágico

Luego de que se ha producido un episodio de ascenso de material gástrico, el tiempo durante el cual la mucosa del esófago se mantiene expuesta a los efectos nocivos del jugo gástrico ha sido denominado tiempo de exposición al reflujo o tiempo de contacto del bolo. Las consecuencias que se producen de esta exposición son lesión, inflamación y posterior producción de síntomas, mayor tiempo de contacto del material cáustico mayor correlación con la gravedad de la

inflamación de la mucosa y de presencia de metaplasia de Barrett. Aunque, está bien establecido que el umbral para esta respuesta es variable entre individuos afectados, razón por la cual dentro de las evaluaciones del aclaramiento esofágico se ha incluido las medidas de pH y el tiempo de eliminación del bolo.^{85,86,87,88}

El tránsito del bolo esofágico y el aclaramiento ácido posterior inician con un movimiento peristáltico a partir que se produce el evento de reflujo, y esto es complementado por un buffer adicional que es la deglución de saliva la cual contiene un alto porcentaje de HCO_3^- , por tanto las causas potenciales principales de una exposición ácida prolongada son un vaciado esofágico deteriorado por disfunción peristáltica y alteración en la función salivar. Pero es importante reconocer que en los casos de hernia hiatal se asocia con reflujo durante la deglución evitando la función de vaciado de la peristalsis.⁶³

IV.1.5.2.1.2. Vaciamiento esofágico

El vaciamiento esofágico deteriorado es un factor de riesgo importante de ERGE, este hecho se basa en que los síntomas de reflujo se reducen cuando el paciente se mueve en posición supina. La gravedad se complementa por la peristalsis esofágica la cual es inducida por los mecanorreceptores que se encuentran a nivel del cuerpo esofágico, que producen oclusión de la luz en forma de contracciones anterógradas, estos eventos se denominan peristaltismo secundario, debido a que el estímulo que provoca estas contracciones no se relacionan con la deglución.^{90,91,92}

La disfunción peristáltica es un contribuyente importante para gravedad de la esofagitis, en vista de que el nivel de exposición al ácido ha sido directamente relacionado con el grado de ineficacia o debilidad peristáltica, esta no se puede denominar como patognomónica en esta entidad, pero debe ser considerada en el espectro de disfuncionalidad y dentro del contexto de otras alteraciones anatómicas y fisiológicas. La hernia de hiato también puede afectar el vaciado esofágico.^{91,92,93}

IV.1.5.2.1.3. Efecto de la saliva

La neutralización salival representa una importante medida protectora del aclaramiento esofágico debido a que la saliva contiene bicarbonato, el cual se encarga de amortiguar el ácido e inducción de la producción de factor de crecimiento epidérmico, que promueven reparación y defensas de la mucosa. La saliva tiene un papel fundamental como protector neutralizante esto debidos a que ayuda a la restauración del pH reduciendo de grados variables el tiempo de contacto del material refluido con la luz y mucosa esofágica. La reducción de la salivación se ha asociado a prolongación del tiempo al que la mucosa esofágica se expone a los jugos gástricos, esto suele ocurrir de manera frecuente durante el sueño donde hay menor cantidad de saliva y mayor número de eventos de reflujo. En entidades como la xerostomía crónica también está asociada con aclaramiento ácido prolongado y esofagitis más severa por la ausencia de producción de saliva. ^{94,95}

IV.1.5.3. Sensibilidad a los episodios de reflujo

Los síntomas son la razón principal de consulta en aquellos pacientes que posteriormente se diagnostican con ERGE, además son los síntomas persistentes los que permiten adhesión al tratamiento. Se sabe que la asociación entre los eventos de reflujo y la percepción de los síntomas es poco conocida y varía entre un individuo y otro. Las alteraciones en la sensibilidad esofágica son determinantes importantes para la aparición de los síntomas durante los eventos de reflujo ya que hay pacientes con exposición normal al ácido que presentan síntomas molestos de acidez y reflujo, mientras que otros pacientes con exposición anormal al ácido tienen pocos o ningún síntoma. ^{96,97,98}

Según el consenso de Roma IV estos pacientes se clasifican como hipersensibles al reflujo y estas observaciones van a la par con el concepto de esófago hipersensible. Estudios llevados a cabo mediante monitorización de pH, se ha constatado que en pacientes con Barret se produce menor precepción de la exposición ácida al comparar estos individuos con sujetos con ERGE, pero sin esófago de Barrett, apoyando así el papel que desempeña la sensibilidad esofágica en la determinación de síntomas en ERGE. Además, se cree que la

hipersensibilidad contribuye a ERGE refractario a terapia médica y es la condición a la cual mayor atención se le ha puesto.^{99,100,101,102}

IV.1.5.3.1. Sensibilidad esofágica

Se ha implicado que, ante una mayor sensibilidad al reflujo ácido, menor es la respuesta terapéutica de supresión ácida con inhibidores de bomba de protones (IBP) en pacientes con ERGE no erosivo. Se ha informado de mayor sensibilidad a la perfusión de ácido esofágico en pacientes con esófago sensible al ácido o hipersensible el cual se caracteriza por una exposición normal al ácido sin correlacionarse con eventos de reflujos y síntomas, mientras que los pacientes con esófago de Barrett o pirosis funcional la cual se caracteriza por exposición normal al ácido y sin correlación entre la percepción de síntomas y los eventos de reflujo, son menos sensibles a la perfusión de ácido en esófago.⁹⁹

La mecanosensibilidad también podría contribuir a síntomas relacionados con el reflujo en los pacientes con ERGE erosivo aunque no así en ERGE no erosivo. Se ha descrito el esófago proximal es más sensible que el distal y la exposición de este segmento esofágico responde a activación de vías mecanosensibles aferentes al momento en que se distiende el musculo esofágico durante los eventos de reflujo representando de esta forma un mecanismo importante para la presencia de síntomas independientemente de la terapia supresora.^{99,100,103,104}

El aumento de la sensibilidad esofágica también puede involucrar a otras modalidades sensoriales, se ha demostrado que en pacientes con ERGE no erosivo son hipersensibles a estímulos de calor y a tener una mayor área de referencia de dolor en respuesta a la estimulación esofágica, estos cambios se han visto producidos con una menor exposición al ácido esofágico. Pacientes con ERGE refractario a IBP son hipersensibles a la temperatura, estimulación mecánica y química del esófago en comparación con pacientes sin ERGE.^{105,106,107}

La sensibilidad esofágica se determina por la fuerza de activación de los receptores sensoriales del tracto gastrointestinal y mediante el procesamiento a nivel del sistema nervioso central se puede conducir a la amplificación o la

supresión de la señal aferente que se transmite a las áreas corticales involucradas en la percepción. Tanto mecanismos periféricos y centrales aumentan de manera aditiva las señales de transmisión después de estímulos provocados y están implicados en la patogenia de la hipersensibilidad esofágica.^{108,109}

IV.1.5.3.1.1. Mecanismos periféricos de la sensibilidad esofágica

Los mecanismos periféricos hacen referencia a los procesos que conducen al aumento de la sensibilidad y la actividad de los sensores aferentes y de sus receptores. Las terminaciones nerviosas que median la sensibilidad al contenido gástrico refluído están presentes en la capa submucosa del esófago por lo que la señal despertada por el reflujo debe cruzar la barrera de la mucosa para permitir la percepción de los síntomas. La resistencia al paso transmucoso del material gástrico en el reflujo podría ser el posible mecanismo periférico de hipersensibilidad esofágica al reflujo.¹¹⁰

Estudios han podido demostrar pérdida de la función de barrera de la mucosa en pacientes con ERGE lo que permite que el contenido luminal tenga acceso más fácil a las terminaciones nerviosas y aumento de los síntomas. Morfológicamente y a través del estudio de biopsias esofágicas, la disminución de la integridad de la mucosa se expresa como dilatación o aumento de los espacios intercelulares, el uso de la pH-impedancia se ha validado como marcador para esta pérdida de la barrera mucosa y esta muestra disminución de impedancia basal tanto en pacientes con reflujo no erosivo como erosivo. Estas observaciones han permitido vincular de manera estrecha la presencia de reflujo patológico y/o sintomático en el contexto de dilatación de espacios intercelulares y/o integridad alterada de la mucosa. La dilatación de los espacios intercelulares y la disminución de la impedancia en la mucosa puede ser una consecuencia del reflujo ácido así como reflujo biliar, se ha demostrado que la bilis dilata los espacios intercelulares y aumenta permeabilidad de la mucosa en estudios de modelos animales y estudios de perfusión de individuos sanos.^{111,112,113}

Por otro lado, se sabe que, mediante estudios en animales y en células esofágicas humanas, el reflujo induce una reacción inflamatoria en la capa

submucosa, que conduce a espacios intercelulares dilatados y que la interrupción de terapia supresora ácida con IBP resulta en infiltración submucosa por células T y espacios intercelulares dilatados en la capa basal, alternado con áreas de superficie con mucosa intacta. ^{114,115}

Otro actor que podría estar implicado en la hipersensibilidad es un aumento en la expresión o función de receptores a nivel submucoso donde los más estudiados han sido el receptor transitorio potencial vanilloide tipo-1 (TRPV1), canales iónicos sensibles al ácido y el receptor 2 activado por proteasa (PAR2), que son expresados en la mucosa esofágica humana, la sensibilidad al reflujo puede verse afectada por la cantidad y estado de activación de estos receptores. Una expresión aumentada del receptor TRPV1 ha sido informada en pacientes con inflamación severa de la mucosa esofágica debidos al reflujo de material caustico gástrico, esto asociado a su vez con un aumento en la densidad de fibras nerviosas que se atribuyen a un mecanismo secundario a la reacción inflamatoria asociada al evento del reflujo. La activación de receptores PAR2 se ha asociado a que sensibilizan las células epiteliales esofágicas humanas cultivadas a ácido mediante la fosforilación de TRPV1, mediante activación de mastocitos (liberando el activador PAR2 triptasa) o reflujo duodenogastroesofágico (que contiene la tripsina activadora PAR2).^{116,117,118}

IV.1.5.3.1.2. Mecanismos centrales de la sensibilidad esofágica

Los mecanismos centrales son procesos que aumentan la sensibilidad y la actividad de las neuronas del cuerno dorsal de la médula espinal y centros superiores involucrados en el procesamiento de señales entrantes desde el esófago. Se atribuyen a un procesamiento alterado de las señales aferentes del esófago, esto se refiere a amplificación de las señales entrantes y falta de inhibición por vías antinociceptivas descendentes. Esta alteración podría ser regulada por factores que afectan mecanismos centrales como el estrés, la ansiedad y los rasgos de personalidad. ¹¹⁸

Los sistemas de neurotransmisores que han sido implicados en efectos centrales anti-nociceptivos se incluyen los opioides endógenos,

endocannabinoides, y serotonina, activación de receptores de aspartato n-metil D producen alteración en la sensibilización de las neuronas del asta dorsal. La mayoría de los pacientes con ERGE informan que ante estado de estrés emocional se produce una exacerbación de sus síntomas. Se cree que el estrés puede afectar el procesamiento de señales que provienen del tracto gastrointestinal como la acidez estomacal y estudios han demostrado eventos de estrés agudo conducen a la dilatación de los espacios intercelulares de células esofágicas explicando así el aumento que se produce, en este contexto, de sensibilidad al reflujo.¹¹⁸

IV.1.6. Epidemiología

La ERGE es una enfermedad común que puede causar síntomas que pueden impactar significativamente en la calidad de vida, siendo un trastorno crónico y altamente prevalente. Se estima que en la población alrededor del mundo la prevalencia de esta patología es de 8 por ciento al 33 por ciento, afectando a los distintos grupos de edades y en ambos géneros. Se ha estipulado la prevalencia de ERGE en el mundo occidental entre 18.1–27.8 por ciento en América del Norte, 8.8–25.9 por ciento en Europa, 2.5–7.8 por ciento en Asia Oriental, 8.7–33.1 por ciento en Medio Oriente, 11.6 por ciento en Australia y 23.0 por ciento en América del Sur. En comparación con la data reciente, la prevalencia en el mundo occidental oscila en el 20 por ciento. Esta entidad acarrea un costo estimado de > US \$ 9–10 mil millones / año solo en los EE. UU. esto en gran medida se ha relacionado al uso masivo de inhibidores de la bomba de protones y las modalidades diagnósticas.^{39,119}

IV.1.7. Diagnóstico

El paradigma actual del diagnóstico de ERGE depende de la identificación en esófago de lesiones de la mucosa o síntomas molestos causados por reflujo gastroesofágico, el diagnóstico de ERGE putativo se ve reforzado por una respuesta favorable a la terapia con IBP. Las pautas que indican la necesidad de realizar pruebas complementarias con fines diagnóstico se incluyen fracaso al

tratamiento, incertidumbre en el diagnóstico y tratamiento (o prevención) complicaciones de la ERGE. Estos métodos pueden o no apoyar el diagnóstico inicial puesto que los criterios que definen ERGE son específicos a cada modalidad de prueba y por tanto se debe entender las características de rendimiento de cada prueba diagnóstica y la evidencia que apoya o refuta la impresión clínica de ERGE es crucial. El Consenso de Lyon evaluó las pruebas diagnósticas para ERGE desde esa perspectiva y posteriormente categorizados para establecer o refutar un diagnóstico de ERGE o diagnóstico no concluyente en ausencia de evidencia adicional de apoyo.¹¹⁹

IV.1.7.1. Clínico

El consenso de Montreal ha definido ERGE como una condición que se desarrolla luego de que material refluente desde el estómago al esófago y conlleva a síntomas y / o complicaciones y se clasifica posteriormente dependiendo de si se presentan síntomas esofágicos y extraesofágicos. El espectro clínico de la ERGE abarca desde un reflujo fisiológico, ERGE sintomático, hallazgos endoscópicos que incluyen las erosiones, esofagitis y las complicaciones de esta como úlceras, hemorragia, estrecheces, esófago de Barrett y adenocarcinoma.¹²⁰

La pirosis y regurgitación son los síntomas típicos de la enfermedad por reflujo gastroesofágico, sin embargo, estos síntomas se pueden observar en personas quienes no pueden definir claramente la frecuencia de presentación para considerarlo como patológico, las asociaciones de estos síntomas con otros pueden ayudar a establecer el diagnóstico. Los pacientes con pirosis sufren un deterioro en la calidad de vida o de la sensación de bienestar independientemente de si está o no relacionado a ERGE erosivo o no erosivo, la frecuencia en que este síntoma sea suficiente para deteriorar la calidad de vida debe ser al menos 2 veces por semana, aunque otros autores prefieren que la frecuencia de al menos una vez por semana es suficiente, se considera que la pirosis altera la calidad de vida cuando se producen dos o más veces por semana esto según la

clasificación de Montreal y hace que sea muy probable el diagnóstico de ERGE.^{37,120}

IV.1.7.1.1. Pirosis

El síntoma más frecuente de ERGE y se define como la sensación de dolor urente, quemazón o «fuego» o cualquier otra molestia localizada en la región subesternal. Esta situación puede presentar varias irradiaciones (cuello y mandíbula, hombros, espalda y brazos) e incluso puede simular un dolor de origen cardíaco. Se manifiesta con frecuencia después de las comidas, dentro de la primera hora, y más en posición decúbito, se alivia con la administración de antiácidos y mejora al adoptar la posición erguida suele ser típica la presentación en el decúbito derecho debido a la posición anatómica del esófago con respecto al estómago en esta postura también se refiere pirosis en situaciones en las que aumenta la presión intraabdominal como lo es el esfuerzo al agacharse, flexión del cuerpo, relaciones sexuales, el embarazo o el aumento de peso.³⁸

La acidez estomacal nocturna puede causar dificultades para dormir y afectar la rutina normal al día siguiente. Por su parte la privación del sueño, así como el estrés psicológico o auditivo puede reducir el umbral para la percepción de los síntomas.¹²¹

El mecanismo por el que se produce la lesión esofágica, sin estar totalmente claro, se sabe que depende del contacto del material refluido (ácido, pepsina, bilis y jugo pancreático) con la mucosa lesionado del esófago distal, degeneración al esófago proximal en el estímulo de las terminaciones nerviosas (nociceptores como sensibles al ácido).¹²¹

IV.1.7.1.2. Regurgitación

Es la sensación súbita de llenado de la boca con líquido caliente, de sabor ácido, agrio o amargo, e incluso alimentos que ingerimos, puede reproducirse cuando el paciente se agacha o se tumba tras una ingesta reciente y no es inusual, y sobre todo en la posición de decúbito, se asocia la sensación de ahogo y se acompaña de tos. Aunque suele asociarse a pirosis, puede aparecer de

forma aislada, y los pacientes no siempre la describen como un ascenso hasta la boca, se pueden percibir dicha sensación diferentes niveles desde la región subxigfoidea. La regurgitación se distingue del vómito porque se produce de un modo espontáneo y no se precede de náuseas ni de arcadas.¹²¹

Entre pacientes con regurgitación diaria, la presión del esfínter esofágico inferior suele ser baja; muchos los pacientes tienen gastroparesia asociada y la esofagitis es común, lo que hace que este síntoma más difícil de tratar médicamente que la acidez estomacal clásica.¹²¹

La regurgitación se debe a que la presión gástrica sobrepasa el efecto de barrera de la unión esofagogástrica y depende de la cantidad de material gástrico que recibe que suele ser abundante, porque se produce generalmente en el periodo postprandial. ¹²¹

IV.1.7.1.3. Manifestaciones clínicas extraesofágicas

La evaluación de los síntomas es vital importancia para relaizar el diagnóstico de ERGE, particularmente al evaluar la efectividad de la terapia antireflujo. La acidez estomacal y la regurgitación son los síntomas que de manera más común son reportados por los pacientes, sin embargo, no es poco frecuente encontrar síntomas atípicos, con o sin los síntomas asociados. Los síntomas atípicos que se refieren son tos, asma, náuseas, eructos, digestión lenta, saciedad temprana, dolor epigástrico y precordial (que puede semejar un dolor isquémico cardíaco), hinchazón abdominal, vómitos, síntomas respiratorios (sibilancias, rinosinusitis crónica), síntomas del oído, nariz, garganta (ronquera, dolor faríngeo, globo), erosiones dentales.¹²¹

IV.1.7.1.3. Historia clínica y cuestionarios

El diagnóstico de ERGE se realiza mediante la unión de los síntomas de presentación con pruebas objetivas como endoscopia digestiva alta, monitoreo ambulatorio de reflujo y respuesta al tratamiento con bloqueadores de bomba de protones. El criterio para realizar pruebas invasivas dependerá de la presencia o no de síntomas de alarma, así como también, la respuesta al tratamiento antisecretor.¹²²

Los síntomas típicos de ERGE (acidez estomacal y regurgitación ácida) son más probable que respondan al tratamiento que los síntomas atípicos, haciendo énfasis en el valor de una buena historia clínica. Sin embargo, si se comparan con evidencia tangible como lo es la medición de pH o resultados de gastroscopia, incluso un historial realziado en forma adecuada solo tiene un 70 por ciento de sensibilidad y un 67 por ciento de especificidad.¹¹⁹

Asimismo, cuestionarios tales como el cuestionario de enfermedad por reflujo (RDQ) y el cuestionario de enfermedad por reflujo gastroesofágico (GERDQ) tienen limitaciones similares en comparación con las pruebas fisiológicas, pero en la práctica clínica, diagnosticando y tratando ERGE en base a la sintomatología típica, son pragmáticos y están respaldados, a pesar de que estos síntomas no

son sensibles ni específicos para la ERGE definida objetivamente.³⁷ (Ver figuras 1 y 2)

Cuestionario gastrointestinal corto (GSFQ)					
Instrucciones: <i>Responda a cada pregunta marcando una casilla. Si no está seguro de alguna de las respuestas, indique la que le parezca más adecuada.</i>					
Estas preguntas se refieren a cómo le han afectado sus problemas de estómago en la <i>última semana</i> :					
Durante la <i>última semana</i> , ¿cuánto tiempo	<i>Todo el tiempo</i>	<i>La mayor parte del tiempo</i>	<i>A veces</i>	<i>Pocas veces</i>	<i>Nunca</i>
1. ha tenido dolor o molestias en el abdomen superior como: ardor (quemazón) de estómago, eructos-regurgitación o sensación de hinchazón?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. ha tenido dolor o molestias en la zona del esternón como: ardor, sensación de nudo o sensación de atasco?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. ha tenido que limitar una comida normal o la elección de la comida o la bebida debido a sus problemas digestivos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. experimentó una sensación de ardor creciente que asciende por detrás del esternón (quemazón)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Durante la <i>última semana</i> , ¿se han visto afectadas sus actividades diarias normales por ardor de estómago o ardor detrás del esternón?	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí →	En caso afirmativo, ¿cuántos días de la <i>última semana</i> se han visto afectados?			____ (días)
6. En la <i>última semana</i> , ¿se ha visto afectado su sueño por ardor de estómago o ardor detrás del esternón?	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí →	En caso afirmativo, ¿cuántas noches de la <i>última semana</i> se han visto afectadas?			____ (noches)

Fig. 1. Cuestionario GSFQ.

Fig 1. Cuestionario de reflujo gastroesofágico

Durante el mes pasado, ¿cómo lo afectaron los siguientes problemas?						
1. Disfonía u otro problema con su voz	0	1	2	3	4	5
2. Carraspera	0	1	2	3	4	5
3. Presencia de moco excesivo en su garganta o goteo retranasal	0	1	2	3	4	5
4. Dificultad para deglutir alimentos, líquidos o pastillas	0	1	2	3	4	5
5. Tos después de comer o acostarse	0	1	2	3	4	5
6. Sensación de ahogo o atrancamiento	0	1	2	3	4	5
7. Tos ocasional o en accesos	0	1	2	3	4	5
8. Sensación de taco o una aguja en su garganta	0	1	2	3	4	5
9. Quemadura retroesternal, dolor en el pecho, indigestión, agrieras	0	1	2	3	4	5

0 = no molesto, 5 = problema severo/ muy molesto. Adaptada de Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. Validity and reliability of the reflux symptom index (RSI). *J Voice* 2002; 16: 274-77.

Fig 2. Cuestionario de reflujo gatroesofágico

IV.1.7.1.4. Prueba con inhibidores de la bomba de protones

Aunque pragmática, la respuesta sintomática a la terapia con IBP no equivale a un diagnóstico definitivo de ERGE, pues no se corresponde manera directa con una enfermedad que es definida objetivamente. En forma aproximada el 69 por ciento de sujetos con esofagitis, 49 por ciento de pacientes con ERGE no erosivo y el 35 por ciento de los pacientes con endoscopia normal y medición de pH hacen

referencia a alivio de la sintomatología con el uso de estos fármacos. Por lo que, al evaluar como prueba de diagnóstica el ensayo empírico de IBP este tiene una sensibilidad del 71 por ciento y una especificidad de solo el 44 por ciento en comparación con la combinación de endoscopia y pH-metría.¹¹⁹

Cuando nos enfrentamos a pacientes con síntomas atípicos (dolor de pecho, tos crónica, laringitis, etc.), las tasas de respuesta a IBP son mucho más bajas que en aquellos pacientes con acidez estomacal, disminuyendo la utilidad de ese enfoque para diagnóstico de ERGE. Otra limitante importante de la «prueba de IBP» es la fuerte modulación de los síntomas en casos de hipersensibilidad esofágica, así como también variación en la dosificación del fármaco y duración de la prueba. Sin embargo, a pesar de la baja especificidad y la alta respuesta al placebo, este enfoque empírico del diagnóstico es menos costoso que las pruebas objetivas y está respaldada por pautas sociales, aunque indudablemente conduce a la sobre diagnóstico de ERGE y uso excesivo de IBP.¹¹⁹

IV.1.7.2. Laboratorio

IV.1.7.2.1. Hallazgos Histológicos de ERGE

La toma de biopsias esofágicas como complemento de un examen endoscópico se ha enfatizado debido a la mayor prevalencia de esofagitis eosinofílica (EoE), pero diferenciar la ERGE de EoE solo con biopsia es difícil y se corre el riesgo de hacer un diagnóstico e instituir un tratamiento sin datos concluyentes dado que bajos recuentos de eosinófilos en el esófago distal aunque sugieren ERGE, no son específicos. Además, se puede identificar en las muestras de mucosa esofágica un alto recuento de eosinófilos con ERGE y responder a IBP (eosinofilia sensible a IBP). El uso de una biopsia de rutina del esófago para diagnosticar ERGE no se puede recomendar en un paciente con acidez estomacal y una endoscopia normal, además la práctica de obtener biopsias de la mucosa de la unión esofagogástrica en un paciente normal que no ha demostrado que ser útil en pacientes con ERGE.¹²²

Los hallazgos histopatológicos pueden estar superpuestos dentro de los distintos grupos bajo estudio y no son concluyentes para hacer el diagnóstico

definitivo de ERGE. Identificación de espacios intercelulares dilatados en microscopía electrónica sugiere lesión de la mucosa por reflujo, pero la aplicación clínica de este hallazgo es limitada. Adoptar de manera estandarizada el examen histológico se ve obstaculizada por el engorroso protocolo y necesidad de un patólogo esofágico. Presencia de hiperplasia de células basales del epitelio escamoso y el alargamiento de las papilas en la lámina propia (definidas como una capa de células basales que excede el 15% del grosor epitelial total y las papilas que se extienden al tercio superior del epitelio) son indicativos de daño mucoso de bajo grado causado por RGE. Dado que estos cambios generalmente se encuentran en los 2 cm distales en sujetos control, son indicativos de reflujo anormal cuando se encuentran por encima de este nivel. Se han propuesto criterios histológicos adicionales de daño de bajo grado, a saber, la presencia de eosinófilos intraepiteliales (su número mínimo anormal es discutible) y canales vasculares dilatados en las puntas de las papilas.¹¹⁹

IV.1.7.3. Imágenes

IV.1.7.3.1. Endoscopia

En el momento que se notifica por parte del paciente la no mejoría de los síntomas al uso de fármacos antisecretores se recomienda la realización de una gastroscopia con fines de evaluar la ERGE, búsqueda de complicaciones y detección diagnósticos alternativos que redirijan el tratamiento. Esofagitis de alto grado (grados de Los Ángeles C o D), el esófago de Barrett o la estenosis péptica se consideraban anteriormente evidencia confirmatoria de ERGE, sin embargo, la esofagitis erosiva se encuentra en solo el 30 por ciento de los pacientes con acidez y sin tratamiento previo y en menos de un 10 por ciento de aquellos pacientes que están utilizando fármacos inhibidores de bomba al momento del estudio. Además, de que la mayoría de estas son de bajo grado, A o B, no es específica pues hay variabilidad interobservador. La presencia de esófago de Barrett se observa en 5-15 por ciento de los pacientes con ERGE crónica, pero la confirmación histológica se documenta en solo el 50 por ciento de estos.¹¹⁹

Es así como los hallazgos de las endoscopias pueden ser clínicamente importantes y específicas para la ERGE, sin embargo, esta modalidad tiene una baja sensibilidad en el diagnóstica. El consenso de Roma IV recomendó biopsias esofágicas durante la gastroscopía descartar esofagitis eosinofílica, además de que también pueden tener valor para diferenciar NERD (con resultados positivos por pH-metría) de hipersensibilidad al reflujo, acidez estomacal funcional y controles para hiperplasia basocelular, espacios intercelulares dilatados, células inflamatorias intraepiteliales, necrosis y erosiones.¹¹⁹

IV.1.7.2.3. Monitorización ambulatoria del reflujo

Permite proporcionar evidencia confirmatoria de ERGE, en pacientes con endoscopia normal, síntomas atípicos y / o cuando se contempla cirugía antirreflujo, esta demuestra la consecuencia fisiopatológica del reflujo, a través de la medición del tiempo de exposición al ácido esofágico excesivo (AET), siendo este el resultado primario que se busca en este estudio. Una variación de esta metodología diagnóstica es el monitoreo de la pH-impedancia, que caracteriza los eventos de reflujo con electrodos de pH junto con una serie de electrodos de impedancia permitiendo detección de todo tipo de reflujo (líquido, gaseoso o mixto) independientemente de acidez además de que define la dirección del flujo.¹¹⁹

La monitorización del reflujo se puede hacer con o sin la terapia IBP, en pacientes con síntomas persistentes y / o atípicos a pesar del tratamiento. El Consenso de Lyon ha propuesto que los tests deben ser realizados fuera de tratamiento antisecretor para que se pueda identificar AET basal en pacientes con ERGE no comprobado, lo que significa que no hay esofagitis (o de bajo grado) en la endoscopia, y sin pruebas de pH positivas previas. El Consenso de Lyon plantea que individuos con «ERGE comprobada» (previa esofagitis de grado C o D de Los Ángeles, segmento largo de Barrett o medición de pH anormal previa) debe evaluarse con pruebas diagnósticas bajo terapia con IBP a dosis doble. Esto con finalidad de evaluar los episodios de reflujo y / o para excluir la supresión de

ácido inadecuada o incumplimiento como mecanismo de síntomas persistentes.

119

IV.1.7.3.3. Manometría esofágica de alta resolución

La manometría esofágica es una técnica que se destina para identificar los trastornos motores esofágicos ya que permite cuantificar y estudiar la actividad motora contráctil del esófago, evalúa la actividad neuromuscular esofágica mediante el registro simultáneo de la presión intraesofágica en diferentes niveles.

Los primeros datos de manometría se registran en los años de 1940 y, a partir de esa fecha, la técnica ha evolucionado a ritmo constante y con el método actual de alta resolución se permite generar mapas topográficos completos de presiones a lo largo de todo el órgano.¹²³

La manometría de alta resolución (MAR) es una variante de la manometría convencional que se caracteriza por la presencia de múltiples puntos de registro simultáneos, aunque no existe un número límite de sensores, es recomendable al menos un sensor cada 1-2 cm a lo largo del cuerpo esofágico tomando en cuenta que debe colocarse, al menos, un sensor en faringe y otro en estómago, esto con el fin de evaluar patrones de motilidad esofágica midiendo la amplitud de eventos contráctiles en el esófago y sus esfínteres en relación con el tiempo.¹²³

Estudios comparando el trazado lineal de la manometría convencional y MAR han evidenciado mayor precisión de diagnóstica, facilidad de interpretación y mejor acuerdo entre evaluadores con la manometría de alta resolución. El desarrollo de esta técnica ha sido posible debido a los avances que se han producido durante las últimas décadas que incluyen la integración a los manómetros sondas que contienen un mayor número de sensores, sistemas informáticos que pueden manejar una gran cantidad de datos y se presentan en tiempo real, además de que realizan cálculos complejos que permiten la creación de representación gráfica con diagramas de líneas y gráficos espacio-temporales según los niveles de presión. Esta técnica es considerada minimamente invasiva fue aprobada por la Food and Drugs Administration (FDA) de Estados Unidos, la

Unión Europea y la Therapeutic Goods Administration de Australia con fines de aplicación clínica e investigación en diversas zonas de tubo digestivo.^{123,124}

Este método diagnóstico se utiliza para evaluar el peristaltismo y para detectar trastornos motores alternativos en los casos donde no hay mejoría con el tratamiento antirreflujo o se está considerando manejo quirúrgico. En consecuencia, la manometría a menudo se realizan en el marco de la ERGE, no obstante, una clasificación fisiopatológica de los hallazgos motores en la ERGE son de descripción reciente.¹²⁵

- Función barrera UEG

La anomalía más fundamental en la ERGE es la incompetencia de la UEG como barrera antirreflujo, lo que hace que la cuantificación de la competencia de esta barrera sea un biomarcador atractivo. Sin embargo, por la complejidad de la composición del UEG, la dominancia de cada componente (diafragma crural y EEI) es variable. La presión de la UEG varía con el tiempo, respiración y deglución; similarmente su morfología puede variar con el tiempo, haciendo la transición entre los elementos que normalmente están superpuestos a estar separados. El Consenso de Lyon propone adoptar dos métricas, uno que expresa la morfología anatómica de la UEG y el segundo resumen de su vigor contráctil.

119

Se define morfológicamente la UEG la relación entre el EEI y el diafragma crural, a partir de la cual, a través de MAR se ha caracterizado en tres subtipos: tipo 1 con EEI y diafragma crural superpuestos, tipo 2 con EEI y diafragma crural separadas por <2 cm y tipo 3 con ≥ 2 cm de separación entre los componentes. La morfología de EGJ tipo 3 está asociada con una presión reducida de EEI y aumento inspiratorio inferior, que se correlaciona con el reflujo gravedad.¹¹⁹

La segunda métrica de MAR para cuantificar la función de barrera UEG es la integral contráctil EGJ (EGJ-CI) el acuerdo general es que esta métrica identifica un subconjunto de pacientes con disfunción de barrera severa propensa a esofagitis endoscópica o pruebas de reflujo inequívocamente anormales. El Consenso de Lyon concluye que la medición del EGJ-CI sería prometedor, pero es necesario más estudios.¹¹⁹

- Función peristáltica esofágica

La medición de esta a través de la integral de contracción o DCI que resume la vigorosidad de la contracción en la zona de transición. Un valor basal de DCI de 450 mm Hg x cm x segundo se correlaciona con una amplitud de contracción peristáltica distal promedio de 30 mm Hg, este representa el umbral manométrico original que define las degluciones ineficaces. Cuando es anormal, el peristaltismo esofágico a menudo débil en ERGE, con formación pobre y / o retrasada del segmento de contracción de la zona posterior a la transición que puede provocar roturas (> 5 cm) en el contorno peristáltico incluso cuando el vigor de contracción se preserva, llamándose a esta condición peristaltismo fragmentado cuando ≥ 50 por ciento de las degluciones muestran estos hallazgos.¹¹⁹

La disfunción peristáltica se vuelve progresivamente más común según el paciente va pasando de NERD a la esofagitis erosiva y al esófago de Barrett. Aumentan las altas proporciones de contracciones ineficaces la probabilidad de AET anormal, particularmente mientras está en decúbito supino, y aumenta la probabilidad de síntomas de reflujo.¹¹⁹

- Pruebas provocativas

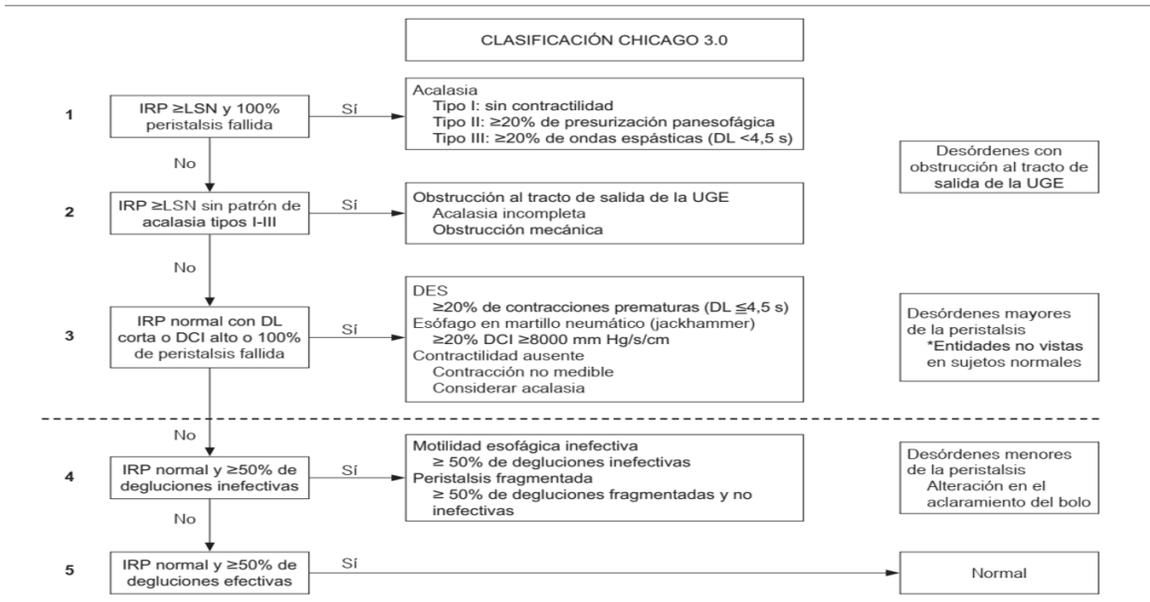
El fenómeno fisiológico de la inhibición deglutoria es más pronunciado cuando se producen múltiples intentos deglutivos en forma rápidas y sucesivas, el esófago permanece en inhibición hasta después de la última deglución, que luego es seguido por una contracción peristáltica. Las múltiples degluciones rápidas (MDR) y el desafío de bebida rápida (RDC) son dos pruebas provocativas de la integridad de la inhibición deglutativa durante la MAR. Con la MDR, se toman cinco tragos de 2 ml con menos de 4 segundos de separación y con RDC Se tragan 200 ml de agua en 30 segundos. El consenso de Lyon sugiere que todos los estudios de MAR deben acompañarse de al menos una prueba provocativa. Las contracciones posteriores al MDR se convierten en un indicador de la reserva contráctil esofágica. La ausencia de contractilidad de reserva en motilidad esofágica inefectiva es predictivo de la poca eficacia de fármacos, AET más altos en NERD, obstrucción de salida y posterior beneficio de dilatación después de

cirugía antirreflujo y persistencia o desarrollo de motilidad esofágica inefectiva luego de cirugía. ¹¹⁹

El Consenso de Lyon aceptó el valor de adoptar MDR en protocolos de MAR para determinar la reserva de contracción en MEI o ausencia de contractilidad, reconociendo que proporciona un punto final computacionalmente simple (relación de aumento peristáltico: post-MRS vs pre-MRS) y es rápido y fácil de realizar. La RDC puede ofrecer evidencia de apoyo diagnóstico para ERGE debidos a que se ha observado respuesta contráctil peristáltica post-RDC efectiva es de 83 por ciento en sujetos sanos controles en comparación con el 70 por ciento de los pacientes con enfermedad no erosiva y solo 30 por ciento de pacientes con esofagitis erosiva. ¹¹⁹

- Clasificación de hallazgos de motilidad en ERGE

El patrón de motilidad más común en la ERGE es un estudio dentro de parámetros normales. Sin embargo, la UEG y/o el cuerpo esofágico pueden presentarse alterados. La UEG puede estar hipotenso, con o sin presencia de hernia. Las contracciones peristálticas pueden ser fragmentadas, ineficaz o ausente, con o sin reserva de contracción. El Consenso de Lyon respalda la clasificación jerárquica de los hallazgos de motilidad en la ERGE que primero evalúa la morfología y la función de UEG, segundo caracterización de la integridad del peristaltismo como normal, débil, fragmentado o ausente y tercero, evaluando reserva de contracción. Esta clasificación está destinada a ser usado en conjunto con la Clasificación de Chicago. ¹¹⁹ (Ver figura 3)



Algoritmo para la interpretación de la MAR esofágica con la clasificación de Chicago 3.0. Tomado de: Kahrilas PJ, et al. *Neurogastroenterol Motil.* 2015;27(2):160-74. LSN: límite superior de lo normal.

Figura 3. Clasificación Chicago 3.0

IV.1.7.3.3.1. Indicaciones

Son las mismas que para la manometría convencional y están determinadas por el objetivo principal de MAR que es mejorar el conocimiento de la fisiología esofágica, identificar y definir una función motora patológica así como también planificación de tratamiento basándose en las alteraciones motoras.¹²³

Las indicaciones incluyen:

- Disfagia no orgánica.
- Dolor torácico de origen no cardíaco.
- Localización del EEI para una pHmetría con/sin impedancia.
- Estudio preoperatorio para cirugía antirreflujo.
- Estudio de afectación esofágica en enfermedades sistémicas como la esclerodermia, neuropatías, miopatías o endocrinopatías.
- Estudio de disfagia tras cirugía esofagogástrica.

IV.1.7.3.3.2. Contraindicaciones

Las contraindicaciones suelen ser relativas e incluyen las siguientes:¹²³

- Situaciones médicas o psicológicas que no permitan la necesaria colaboración del paciente.
- Alteraciones cardiológicas o respiratorias graves.
- Enfermedades faríngeas o esofágicas que impidan la colocación del catéter.
- Incoordinación faringoesofágica grave que impida degluciones líquidas.

IV.1.7.3.3.3. Procedimiento técnico

IV.1.7.3.3.3.1. Equipos y catéteres

Se utiliza un sistema de microtransductores de presión incorporados a la sonda de exploración. El programa informático incorporado capta los datos y realiza el análisis de los mismos.¹²³

IV.1.7.3.3.3.2. Preparación del paciente

Paciente debidamente informado en cuanto al procedimiento. Se requiere un período de ayuno de aproximadamente 6 horas y en aquellos donde se sospeche acalasia se les indicará dieta líquida de 2-3 días y un ayuno de al menos 15 horas. Se debe suprimir cualquier medicación que pudiera modificar la función motora esofágica tales como los procinéticos, sedantes, bloqueadores de canales de calcio, nitritos, anticolinérgicos, como los antidepresivos tricíclicos, antagonistas adrenérgicos β , loperamida, antagonistas opiáceos y agonistas D2, si se acompaña de pH-impedancia se debe suprimir los inhibidores de bomba de protones.¹²³

IV.1.7.3.3.3.3. Calibración

Antes de realizar un estudio se debe calibrar el equipo mediante la aplicación a los transductores una presión conocida con dos valores diferentes, alto y bajo, lo que permite ajustar los valores obtenidos en el estudio, además en estos equipos se recomienda hacer ajustes de temperatura de manera periódica.¹²³

IV.1.7.3.3.3.4. Técnica

La sedestación refleja de manera más exacta las condiciones basales normales, sin embargo, la mayoría de los estudios se realizan en posición decúbito. La posición es importante porque pueden hacer variar algunos valores como la presión basal del EEI y de la amplitud de las ondas peristálticas.¹²³

Un procedimiento técnicamente adecuado es esencial para su posterior interpretación. El catéter del MAR se coloca transnasalmente e idealmente debe abarcar toda la longitud del esófago (desde hipofaringe hasta el estómago), el/los sensor/es distal/es colocado/s dos o tres centímetros por debajo del diafragma y se debe mantener fijo durante todo el estudio. Un protocolo estándar de MAR consiste en un período de reposo basal que dura al menos 5 mins para relajar al paciente, seguido de una serie de diez degluciones de agua de 5-10 ml a temperatura ambiente en un intervalo de 20s entre cada deglución. Se suele terminar el estudio mediante la ingesta de 100-200 ml de agua en forma rápida y

con degluciones múltiples rápidas, en ocasiones puede usarse bolos sólidos o viscosos. Finalmente, y antes de cerrar el estudio, se extrae el catéter y se mantiene en reposo a temperatura ambiente para poder efectuar después una compensación térmica de los sensores antes del análisis final. ^{123,124}

IV.1.7.3.3.4. Interpretación de los resultados

IV.1.7.3.3.4.1. Parámetros para el análisis de en la topografía de la presión esofágica

Los parámetros más utilizados para el análisis de la función motora del esófago son: ^{123,124}

Presión de relajación integral (IRP): es la media de la presión de relajación de la unión esofagogastrica expresada en mmHg durante 4s (seguidos o no seguidos) en la ventana de 10 s que sigue a la relajación del esfínter esofágico superior. Es la presión más baja en la UEG durante 4 de los 10 s. Su valor normal es de 15 mmHg.

Contractilidad distal integrada (DCI): mide la fuerza de contracción del cuerpo esofagico y considera la amplitud (mmHg), duración (s) y propagación (cm) a lo largo de dicho órgano, el valor se obtiene del producto de la amplitud por la duración y por la longitud (mmHg x s x cm) de la contracción esofágica distal >20 mmHg, desde el valle presivo de la zona de transición hasta el borde superior del EEI. Es la medida del vigor contráctil de la contracción esofágica. Se considera como normal un valor de DCI <5,000 mmHg x s x cm.

Punto de desaceleración contráctil (CDP): punto en el que se produce disminución de la velocidad de propagación, separando el esófago tubular de la ampolla epifrénica. Se identifica con el contorno isobárico de 30 mmHg.

Velocidad de Frente contráctil (CFV): mide la velocidad (cm/s) a la que una onda contractil se propaga a través del musculo liso del esófago. Es la pendiente de aproximación a la tangente del contorno isobárico de 30 mmHg entre la zona de transición (valle de presión proximal) y el CDP (punto de desaceleración contractil), es normal si el valor es <9 cm/s.

Latencia distal (DL): intervalo de tiempo (s) entre la relajación del EES y el CDP, considerándose normal un valor >4,5 s.

Pausas peristálticas: fallos o lapsus en el contorno isobárico de 20 mmHg de la contracción peristáltica entre el EES y la UEG medidos en su eje axial y expresado en cm. Se consideran significativas si son >5 cm.

Presión intrabolo o presurización esofágica (IBP): medio de detección de la obstrucción funcional de la UEG que se mide entre el borde de la contracción del segmento distal del cuerpo esofágico y la UEG. A medida que el frente de onda contráctil se acerca a la UEG, la magnitud de la IBP se aproxima a la presión integrada de la UEG que refleja la presión dentro del fluido compartimentando entre ambos segmentos. Se identifica con una banda de presión isobárica vertical de >30 mmHg que se extiende desde EES a la UEG.

IV.1.7.3.3.4.2. Morfología de la UEG

La identificación de la presión de la UEG deriva de los efectos ejercidos por las estructuras que lo componen, es decir el EEI y los pilares del diafragma que lo rodean. Existe una clasificación morfológica que se divide en tres según el nivel de separación existente entre la ubicación del EEI y el PIP (punto de inversión de presión) el cual localiza el diafragma crural.^{123,124}

Tipo I el EEI y el diafragma crural coinciden.

Tipo II existe una pequeña separación entre el EEI y el diafragma crural (<2.0 cm).

Tipo III existe una separación > 2.0 cm entre el EEI y el diafragma crural.

IIIa: en este el punto de inversión respiratoria (PIR) se encuentra a la altura del diafragma crural.

IIIb: en este el PIR se encuentra a la altura del EEI.

IV.1.7.3.3.4.3. Evaluación de las degluciones

Se ha de realizar el análisis de cada una de las 10 degluciones de manera individual. A estas se les debe clasificar según:¹²³

Integridad de la deglución: Intacta: contorno isobárico de 20 mmHg sin defectos. Contracción débil: rotura del contorno isobárico de 20 mmHg que puede ser >5.0 cm, entre 2-5 cm o contracción peristáltica ausente con integridad mínima <3.0 cm.

Patrón de contracción: Prematura: DL <4.5 cm. Hipercontráctil: DCI >8,000 mmHg x s x cm. Contracción rápida: CFV >9.0 cm por segundo.

Presión intrabolo: PIB Máxima: valores más elevados obtenidos en 3.0s seguidos o no seguidos. Presurización panesofágica: aumento de presión uniforme que se extiende desde el EES a UEG. Presurización compartimentalizada: presurización que se extiende desde el frente contráctil hasta el EEI. Presurización de la UEG: restringida a la zona entre el EEI y el anillo diafragmático. Normal > <30 mmHg.

Una vez obtenido el estudio se procede a clasificar según los criterios de Chicago 3.0 de trastornos esofágicos y concluir con el diagnóstico manométrico. (Ver Fig 3).

Acalasia se clasifica en tres grupos I o clásica: se caracteriza por tener un IRP mayor al límite superior con ausencia de peristaltismo en 100 por ciento de las degluciones líquidas. Tipo II o con compresión esofágica: IRP mayor del límite superior normal con ausencia de peristálsis más presurización panesofágica en \geq 20 por ciento de las degluciones, este subtipo es el que con mayor probabilidad responde al tratamiento. Tipo III o espástica: IRP mayor de límite superior normal con ausencia de peristálsis con conservación de peristaltismo distal o contracciones prematuras (espásticas) en \geq 20 por ciento de las degluciones.

123,124

Obstrucción al flujo de salida de la UEG: Se caracteriza por aumento del IRP con peristaltismo parcial o totalmente conservado. Abarca un grupo heterogéneo de pacientes: fenotipo incompleto de acalasia denominados obstrucción funcional y pacientes con una probable causa mecánica entre estos están hernia hiatal, estenosis pépticas o postquirúrgica, esofagitis eosinofílica, neoplasia de cardias, etc. Este diagnóstico se obtiene luego de descartar todas las posibilidades se aceptaría la etiología funcional. 123,124

Espasmo esofágico distal: presencia de una IRP mayor de límite superior normal y presencia de ≥ 20 por ciento de contracciones prematuras. ^{123,124}

Esófago hipercontractil: se establece el diagnóstico cuando el 20 por ciento de las degluciones presenta un DCI $>8,000$ mmHg x s x cm con contracciones de un solo pico o múltiples picos, en este último caso recibe el nombre de esófago de Jackhammer. ^{123,124}

Aperistalsis: ausencia de progresión secuencial de la actividad contráctil tras la deglución en el 100 por ciento de las contracciones esofágicas. ^{123,124}

Peristaltismo esofágico ineficaz: secuencia de ondas peristálticas formadas por ondas de baja amplitud y que se ha relacionado con ERGE, tránsito esofágico incompleto y retraso en el aclaramiento esofágico. ^{123,124}

Alteraciones peristálticas: son alteraciones menores que pueden aparecer en personas normales con síntomas esofágicos. Los criterios para establecer el diagnóstico son: ¹²⁴

Motilidad esofágica inefectiva: cuando se presenta en >50 por ciento de las degluciones una DCI <450 mmHg x s x cm, sin que cumpla criterio de contractilidad ausente.

Peristálsis fragmentada: pausas clínicamente importantes, >50 por ciento de las degluciones fragmentadas (ruptura en el contorno isobárico de 20 mmHg > 5.0 cm) y no efectivas, (DCI > 450 mmHg x s x cm).

IV.1.7.3.5. Utilidad clínica y ventajas de la MAR

Pese a que, para la realización de este estudio con una técnica consistente y un protocolo estándar, se ha demostrado que en hospitales de referencia de tercer nivel la presencia de estudios técnicamente imperfectos es común y pueden presentarse hasta en un 21 por ciento de los casos. ¹²⁵

IV.1.8. Diagnóstico diferencial

La enfermedad por reflujo gastroesofágico por sus manifestaciones clínicas debe descartarse entidades patológicas como: enfermedad de las arterias coronarias, enfermedades de vías biliares, el cáncer de origen gástrico o

esofágico, la enfermedad ulcerosa péptica, trastornos motores del musculo esofágico y las esofagitis de diversas etiologías (eosinofílica, infecciosa o medicamentosa).¹²⁶

IV.1.9. Tratamiento

La última década ha mostrado grandes e importantes cambios en el panorama del tratamiento de la ERGE, se han identificado un número creciente de informes sobre eventos adversos asociados al uso crónico de inhibidores de bomba de protones, un marcado descenso en la utilización de cirugía tipo funduplicatura y un aumento en el desarrollo de productos no médicos como opciones terapéuticas.¹²⁷

El abordaje terapéutico para el manejo de la enfermedad por reflujo gastroesofágico puede dividirse en 4 opciones en las que se incluyen: modificaciones en el estilo de vida, terapia medica/medicamentosa, quirúrgica y/o terapias endoluminales o endoscópicas.¹²⁷

IV.1.9.1. Cambios en el estilo de vida

Las modificaciones en el estilo de vida son el pilar principal para las intervenciones terapéuticas, pero suele el que más se pasa por alto por parte de los pacientes. Revisiones sistemáticas que evalúan dieta y otras modificaciones en el estilo de vida como afecta el pH esofágico y los síntomas de ERGE y se ha identificado que el consumo de tabaco, chocolate, bebidas carbonatadas y la posición en decúbito lateral derecho producen disminución de la presión del EEI, mientras que el consumo de alcohol, café, alimentos picantes, cítricos y alimentos grasos no producen dicho efecto. Estudios que han examinado el impacto de las modificaciones del estilo de vida en ERGE, cambios en la sintomatología, variabilidad en el pH esofágico, o en la presión basal del esfínter esofágico inferior han mostrado que hay falta o evidencia débil de que al retirar sustancias como el tabaco, alcohol, chocolate, cafeína o café, cítricos, menta o comida picante se produce mitigación de los parámetros clínicos o fisiológicos de ERGE.^{122,127}

La obesidad ha demostrado ser un factor de riesgo importante para el desarrollo o empeoramiento de la ERGE, un aumento de peso incluso en sujetos

con un índice de masa corporal normal se ha asociado con nuevos síntomas de ERGE. Estudios han demostrado una reducción en los síntomas de ERGE con pérdida de peso, se ha demostrado que un descenso de IMC en 3.5 unidades o más pueden presentar una reducción de hasta un 40 por ciento en la frecuencia de los síntomas en comparación con los controles, por tanto, una disminución en el peso es un abordaje efectivo para la reducción de los síntomas. El uso de Bypass gástrico en Y de Roux, ha demostrado que es efectiva en reducción de los síntomas de ERGE. ^{122,127}

Se han demostrado que modificaciones en el estilo de vida asociadas con el sueño puede mejorar los síntomas relacionados con la ERGE entre ellos está elevación de la cabecera de la cama, los pacientes deben evitar comer al menos 3 horas antes de la hora de dormir y la posición correcta de decúbito durante el sueño, además de que el paciente debería mejorar su higiene del sueño, porque el sueño reduce relajaciones transitorias del EEI y así disminuyen el reflujo. Es importante establecer una lista de detonantes informados por el paciente y así crear modificaciones del estilo de vida adaptados al paciente de manera individual. ^{122,127}

IV.1.9.2. Terapia médica

En sujetos que persisten con síntomas asociados a reflujo aún después de implementar cambios en el estilo de vida, la terapia médica se sugiere como el siguiente paso para el manejo de estos pacientes.

Los inhibidores de la bomba de protones han sido considerados como el tratamiento médico con mayor eficacia para tratar la ERGE, debido a la supresión ácida profunda y constante. En general, son seguros y demuestran diferentes niveles de satisfacción que oscilan entre 56 por ciento a 100 por ciento en comparación con otros medicamentos anti-reflujo. Estos medicamentos también son utilizados en casos de esofagitis erosiva y enfermedad por reflujo no erosiva aunque en estos últimos pacientes la respuesta es inferior. En comparación con los bloqueadores H₂ el tratamiento con IBP para el alivio de los síntomas es superior y la tasa de eventos adversos entre estos medicamentos no ha sido

estadísticamente significativas, mientras que la tasa general de alivio de los síntomas de los IBP en pacientes con ERGE se ha demostrado alcanzar hasta un 51,4 por ciento. ^{122,127}

Desde la introducción de omeprazol en los años ochenta como terapia antisecretora, otros fármacos se han ido introduciendo al mercado y la mayoría solo difiere ligeramente en su estructura molecular el uno del otro. Algunos de estos nuevos IBP (Lansoprazol, Rabeprazol y Pantoprazol) se compararon con omeprazol para controlar la acidez estomacal y curar la esofagitis erosiva y la eficacia obtenida es similar al omeprazol en términos de control de acidez estomacal, curación y tasas de recaída. El esomeprazol es el enantiómero S del omeprazol y ha sido evaluado versus los otros IBP (omeprazol, lansoprazol y pantoprazol) en la curación de esofagitis erosiva y se identificó que, a las 4 semanas y 8 semanas, hubo un 10 por ciento y 5 por ciento aumento relativo en la probabilidad de curación. ^{122,127}

El dexlansoprazol, es un fármaco inhibidor de bomba de protones de liberación retrasada proporcionando así un mayor tiempo de concentración y duración extendida de la supresión ácida, ha demostrado ser efectivo como único fármaco para sujetos que requieren dosis estándar para controlar sus síntomas. Ensayos comparativos de dexlansoprazol versus lansoprazol han mostrado un control superior en valores de pH esofágico. Tiene la particularidad y conveniencia de que se puede ingerir cualquier momento del día, independientemente de ingesta de alimentos. ^{122,127}

Se ha demostrado que el omeprazol + bicarbonato sodio resultante en liberación inmediata del fármaco permite mejor control del pH gástrico nocturno durante las primeras cuatro horas de sueño en comparación con otros IBP comparados en el contexto de administración al momento de acostarse. ^{122,127}

Todos los IBP, con excepciones en la combinación de omeprazol + bicarbonato de sodio y el dexlansoprazol, deben administrarse 30 - 60 min antes de la ingesta alimentos con fines de asegurar su mayor y mejor eficacia. ^{122,127}

De manera concreta y según la evidencia actual los IBP pueden proporcionar alivio de los síntomas en aproximadamente 57 por ciento a 80 por ciento de

pacientes con esofagitis erosiva y en alrededor del 50 por ciento de pacientes con enfermedad no erosiva después de un curso estándar de 8 semanas de terapia, además se puede obtener curación de la esofagitis erosiva independientemente del grado hasta en 85 por ciento de pacientes. La terapia antisecretora de mantenimiento se debe administrar en individuos que continúan sintomáticos luego de suspender los fármacos y en pacientes con complicaciones que incluyen esofagitis erosiva y esófago de Barrett.^{122,127}

El uso de una terapia de mantenimiento versus a demanda tiene evidencia controvertida dado que pacientes con enfermedad no erosiva hasta dos tercios presentarán recaída de con el uso de IBP. En pacientes con esofagitis de grado B o C según la clasificación de Los Ángeles, tasa de recaída es de casi el 100 por ciento recaerá a los 6 meses con la suspensión de la terapia y en pacientes con cualquier longitud de esófago de Barret se ha sugerido una disminución del riesgo de displasia en pacientes que continúan usando IBP. Por otro lado, los estudios han demostrado que los pacientes con enfermedad erosiva y no erosiva sin complicaciones pueden utilizar los fármacos a demanda o de manera intermitente.^{122,127}

La adición de antagonistas H₂ antes de acostarse se ha recomendado para pacientes con síntomas poco controlables con IBP ya que se ha demostrado control de pH intragástrico durante la noche, sin embargo se documenta una posible taquifilaxia del control del pH que ocurre después de un mes de terapia por lo que se recomienda esta alternativa según sea necesario en pacientes con síntomas provocados durante la noche y pacientes con evidencia objetiva de mayor producción de ácido mediante monitoreo del pH.^{122,127}

El uso de procinéticos también es una opción para pacientes que se controla de manera incompleta con los IBP, la metoclopramida aumenta la presión del EEI, mejora el peristaltismo esofágico y aumenta el vaciado gástrico. Sin embargo, el uso de metoclopramida se ha limitado debido a los efectos producidos en el sistema nervioso central en los que se incluyen alteraciones del sueño como la somnolencia, de tipo psicológicas como la agitación, irritabilidad y depresión, reacciones a nivel musculosqueléticas como las crisis distónicas y discinesia

tardía. Otra opción válida para este grupo de pacientes es la domperidona, el cual tiene acción agonista de dopamina periférica y su eficacia es equivalente a la de la metoclopramida para el vaciado gástrico. ^{122,127}

IV.1.9.2.1. Pacientes refractarios al tratamiento

El alivio parcial de los síntomas de ERGE después de un curso estándar de 8 semanas de terapia IBP se ha encontrado hasta en 30 – 40 por ciento de los pacientes y no difiere en pacientes que toman IBP una o dos veces al día. Factores que están asociados a la falla de respuesta a la terapia médica son una duración prolongada de enfermedad sin tratamiento, alteraciones anatómicas como la hernia hiatal, la presencia de otra sintomatología atípica como las extraesofágicas y falta de apego a la terapia. ¹²⁷

El término refractario abarca a un grupo heterogéneo de pacientes que pueden diferir en frecuencia y gravedad de la sintomatología, régimen de dosificación de IBP que puede ir desde una vez al día hasta dos veces por día, respuesta terapéutica que incluye respuesta parcial a ausente y esto tiene un impacto significativo en la calidad de vida de los pacientes. Debido a que no todo el que no responde a los medicamentos antisecretores tienen ERGE es de vital importancia diferenciar a aquellos con reflujo persistente como causa de los síntomas continuos, de aquellos con etiologías no ERGE. La prevalencia informada de la persistencia de síntomas como la acidez depende de cómo se defina el fracaso terapéutico, los grupos de pacientes en quienes se esté realizando el estudio y las dosis de fármacos. Se ha demostrado que la presencia de falla a IBP es significativamente más común en personas con síntomas atípicos. ¹²⁷

El primer paso para el manejo de la ERGE refractaria es optimizar la terapia con IBP y confirmando el cumplimiento y asegurando dosis adecuada puesto que el mal cumplimiento está asociado con la falta de respuesta a IBP puesto que hasta un 60 por ciento de pacientes con ERGE reportada como refractaria presentaban falta de adherencia al tratamiento prescrito. La eficacia de los IBP se maximiza cuando se toman antes de una comida, por lo tanto, cualquier paciente con síntomas refractarios debe recibir instrucciones sobre la dosificación

y administración óptima del IBP que se utiliza. Una vez que se garantiza el cumplimiento y la dosificación adecuada, se puede considerar el ensayo con un IBP diferente.^{122,127}

Otro paso importante en la optimización del tratamiento IBP es la necesidad seguir las modificaciones del estilo de vida relacionadas con ERGE. Independientemente del consumo de IBP, los pacientes deben considerar evitar comidas grandes, picantes y grasas, deben perder peso y las recomendaciones nocturnas (elevar la cabecera de la cama, evitar comer al menos 3 horas antes de acostarse y seguir las pautas para una buena higiene del sueño).¹²⁷

La data sobre si es beneficioso el duplicar las dosis de los fármacos antisecretores es escasa, se ha demostrado que en sujetos que padecen ERGE y que fallaron a la terapia medica con omeprazol a dosis de 20 mg una vez al día, solo 26.1 por ciento demostró algún tipo de respuesta al omeprazol 40 mg diarios en comparación con 22.7 por ciento en lansoprazol 30 mg dos veces al día. A pesar de esto, si se tiene establecido que tasa de curación de esofagitis erosiva es mayor en individuos que reciben doble dosis de fármacos en comparación con los que reciben terapia estándar.¹²⁷

Ya en pacientes en los que se ha constatado que el apego a la terapia es óptimo, se deben realizar más investigaciones. Si la sintomatología que se presenta es típica la realización de una gastroscopia es inminente para descartar otros trastornos esofágicos como la EoE, que pueden presentar síntomas esofágicos refractarios al IBP. En el caso de que no se identifique alteraciones durante el estudio endoscópico, el paso a seguir es monitorización del reflujo con fines de cuantificar los episodios y su asociación con los síntomas, debe ser considerado también en aquellos pacientes que presentan sintomatología extraesofágica a pesar de la optimización del IBP y en quienes las etiologías no ERGE han sido descartadas por otorrinolaringología, neumología y alergólogo.¹²⁷

La monitorización de reflujo permite una mayor caracterización de paciente refractario y demostrar: (a) fracaso de IBP con reflujo ácido continuo, que requerirá una intensificación de la terapia para control del reflujo ácido (b) control adecuado del ácido, pero con reflujo continuo sin ácido sintomático, que puede

responder a una terapia específica o (c) sin reflujo. A los individuos que presenten ERGE refractario con un resultado negativo al monitoreo de reflujo, acidez estomacal persistente se pueden clasificar con el término «acidez estomacal funcional», mientras que aquellos con síntomas extraesofágicos (asma, tos, laringitis) necesitarán una reevaluación por parte de especialistas no gastroenterólogos para tratar de identificar etiología no ERGE de los síntomas.¹²⁷

El monitoreo de reflujo de IBP la cual se puede realizar a los 7 días después de la interrupción del IBP, si los resultados de este son negativos, es decir, exposición esofágica distal normal al ácido y asociación negativa síntoma-reflujo se descarta la ERGE y en estos el siguiente paso será la suspensión del IBP y seguir buscando otras etiologías para los síntomas. Sin embargo, ante la presencia de una prueba positiva ofrece una evidencia objetiva de ERGE, pero no proporciona información sobre el motivo de la falta de respuesta al tratamiento y en este grupo de pacientes se propone una monitorización de reflujo en IBP más impedancia que permite medición de reflujo no ácido ya que este puede estar presente hasta 37 por ciento de pacientes con persistencia de síntomas, además de que los reflujos débilmente ácidos son la causa principal de la persistencia de los síntomas a pesar del tratamiento. Una prueba de pHmetría con impedancia negativa bajo efectos de terapia antisecretora respalda el diagnóstico de que los síntomas no se deben a reflujo de ningún tipo. La prueba de pH de impedancia cubre todas las posibilidades para identificar el por qué de la persistencia de los síntomas: reflujo ácido continuo, reflujo continuo no ácido, o sin reflujo.¹²⁷

IV.1.9.2.1.1. Acidez refractaria

Esta condición está definida como la presencia de reflujo de contenido gástrico que no responde a doble dosificación con fármacos tipo IBP administrado por lo menos por 8 semanas y su tratamiento efectivo dependerá del mecanismo subyacente. La mayoría de los pacientes con acidez refractaria a tratamiento antisecretor u otros síntomas típicos de ERGE de manera general suelen no tener ERGE como causa subyacente a su padecimiento y los mecanismos propuestos que dan respuesta a esto es la presencia de otras alteraciones de tipo funcional

como lo es la pirosis funcional e hipersensibilidad al reflujo, aspectos psicológicos dentro de los que se encuentran la depresión, ansiedad, estados de hipervigilancia, depresión y otros trastornos psicoafectivos los cuales desempeñan un rol determinante en la patogénica de sus síntomas. Otros factores que están descritos son falta de cumplimiento o apego al tratamiento, tiempo de dosificación inadecuado, retraso del vaciado gástrico, esofagitis eosinofílica, reflujo biliar, ácido residual y reflujo no ácido, metabolismo rápido de IBP. ^{122,127}

Las opciones terapéuticas para estos pacientes son limitadas. En los pacientes en los que continúan con exposición anormal al ácido a pesar de la doble dosis de IBP adicionar H2RA a la hora de acostarse puede ser beneficioso, aunque el efecto parece ser breve debido a la aparición de taquifilaxis con la administración diaria del H2RA. El baclofeno, un agonista de gamma-aminobutiricácido-B ha mostrado resultados interesantes ya que se ha podido constatar que en individuos con ERGE refractario y ácido residual o reflujo débilmente ácido (niveles anormales o niveles normales, pero correlación positiva con los síntomas) reduce de manera importante el número de RTEEI que se producen al día, generando efectos secundarios mínimos y poco comunes como náuseas, diarrea y flatulencia. ^{122,127}

IV.2.3. Tratamiento quirúrgico de ERGE

Actualmente hay varias técnicas quirúrgicas disponibles para tratamiento de la ERGE. Los pacientes que deben ser sometidos a cirugía antirreflujo, deben realizarse pruebas de pHmetría antes del procedimiento si tienen una gastroscopía sin alteraciones y sin antecedentes de pruebas previas de pH alteradas, así como también realización de una MAR antes del procedimiento para descartar cualquier tipo de trastorno motor esofágico. En aquellos pacientes donde hay enfermedad típica controlada con IBP o en aquellos pHmetría ambulatoria alterada y con correlación sintomática suelen ser quienes mejores resultados muestren al manejo quirúrgico, no sucediendo así en individuos con síntomas atípicos o extraesofágicos de ERGE. ^{122,127}

Los sujetos que pueden optar para la realización de funduplicatura quirúrgica son: en quienes se presentan efectos secundarios de la terapia médica, mal cumplimiento de la terapia médica, preocupación o deseo de discontinuar la terapia médica farmacológica, sintomático con una gran hernia hiatal (>5cm), regurgitación, no le interesa la terapia médica antisecretora, prueba de pH anormal en la dosis máxima de IBP y correlación positiva entre síntomas y datos de reflujo no ácido durante la dosis máxima de IBP. La funduplicatura laparoscópica es la técnica más comúnmente realizada hoy en día en pacientes con ERGE, los datos actuales apoyan el uso de abordaje posterior como la técnica quirúrgica de elección. En aquellos pacientes con abordaje anterior se ha notificado a mayor tasa de persistencia de acidez, uso de IBP y tasa de reintervención quirúrgica. ^{122,127}

En la actualidad se encuentra disponible un dispositivo denominado sistema de gestión de reflujo Linx™, el cual consta de una serie de cuentas de titanio con un núcleo magnético conectado con alambres de titanio que forman un anillo y se coloca alrededor del extremo inferior del esófago distal por laparoscopia y ayuda para aumentar el esfínter esofágico inferior y así prevenir reflujo gastroesofágico. Las experiencias iniciales han demostrado normalización de la exposición al ácido esofágico o un 50 por ciento o mayor reducción en la exposición al ácido al año en el 64 por ciento de los pacientes, reducción en el uso de IBP y una mejora en la calidad de vida en más del 90 por ciento de pacientes. El evento adverso más frecuente fue disfagia en 68 por ciento de los pacientes. ^{122,127}

IV.1.10. Complicaciones

Se han descrito varias complicaciones de la ERGE entre las que se encuentran Esofagitis erosiva: mediante la clasificación de Los Ángeles tiene una baja variabilidad interobservador y permite un lenguaje común entre los endoscopistas, es el método recomendado para la notificación de esta entidad dentro del contexto de ERGE. (Ver figura 4) Esta complicación es observada en una minoría de los pacientes que refieren síntomas sugestivos de enfermedad por reflujo, en la mayor parte de los pacientes la gradación de la esofagitis identificada durante

estudios endoscópicos es A o B, los demás grados, descritos como graves, tiene aún menos frecuencia en este grupo de pacientes, sin embargo, es más frecuente en pacientes ancianos.¹²²

Los Angeles Classification	
Grade A	≥ 1 mucosal break ≤ 5 mm not extending between folds
Grade B	≥ 1 mucosal break > 5 mm not extending between folds
Grade C	≥ 1 mucosal break continuous between folds but involves < 75% of the circumference of the esophagus
Grade D	≥ 1 mucosal break that involves at least 75% of the circumference of the esophagus

Figura 4. Clasificación de Los Ángeles

Estenosis Péptica: son aún menos frecuentes que la esofagitis, suele estar asociada a condiciones basales como anomalías de la motilidad esofágica o a una mayor duración de sintomatología no tratada farmacológicamente. El lugar más frecuente de aparición es a nivel de la unión escamocolumnar de la UEG, presencia de estenosis en otros lugares distintos a este deben hacer sospechar y descartar otras etiologías. Dentro de su manejo se incluye IBP de mantenimiento, dilataciones repetidas, en raras ocasiones colocación de stents.¹²²

Esófago de Barrett: es la única complicación que está asociada al desarrollo de cáncer de esófago. Es identificable entre el 5-15% de los pacientes que son sometidos a endoscopia por reflujo y con síntomas de larga duración con o sin tratamiento, mayores de 50 años, sexo masculino y de raza blanca. Menos del 25% de pacientes con Barrett son mujeres o menores de 50 años y por la falta de factores de riesgo epidemiológico bien identificados, no existe un perfil claro que obligue a la detección del mismo, por tanto, solo se aplica vigilancia a aquellos que presentan mayor riesgo epidemiológico.¹²²

IV.1.11. Evolución y pronóstico

La historia natural de la ERGE ha planteado relevantes controversias, sobre todo la cuestión histórica si NERD, ERD y BE son tres expresiones fenotípicas distintas de GERD, (así definidas como Enfermedad «categorial») o parte del «espectro continuo» de la enfermedad. De acuerdo con la primera definición se basa sobre la hipótesis de que tienden a permanecer en la misma clase durante toda la vida, mientras que la otra hipótesis del espectro implica que pueden pasar de una clase. Una visión tan diferente tiene un impacto relevante en nuestro Enfoque terapéutico y programas de vigilancia. ¹²⁸

Desafortunadamente, el análisis de la literatura médica sobre este punto no nos ayuda a favorecer una u otra hipótesis, por lo que no es sorprendente que algunos autores mantengan esa progresión de la enfermedad por reflujo endoscópicamente negativo pasando por enfermedad erosiva hasta llegar a esófago de Barrett es rara vez observable, mientras que otros están firmemente convencidos de que la enfermedad no erosiva representa una condición leve, el aumento de los grados de esofagitis endoscópica son el reflejo de una enfermedad que empeora progresivamente y el EB es la forma más grave de ERGE y la transición de una clase de gravedad a otra como un continuo todavía tiene cierta validez. ¹²⁸

Las tasas de progresión anual de NERD a ERD parecen oscilar entre 0 y 30 por ciento, la tasa máxima de progresión anual de la gravedad de la esofagitis es del 22 por ciento, y una proporción entre 1 y el 13 por ciento de los pacientes con ERD desarrollan EB cada año. Por lo tanto, estos hallazgos sugieren que la mayoría de los ERGE los pacientes no progresan y solo una minoría se mueve de una categoría a otra más severa. ¹²⁸

IV.1.12. Prevención

Aunque no existen medidas o métodos para la prevención de la enfermedad por reflujo gastroesofágico, el tratamiento del mismo evita complicaciones y mejora la calidad de vida de los pacientes.

V. HIPÓTESIS

La presencia de hallazgos en manometría de alta resolución en pacientes con síntomas de reflujo gastroesofágico del departamento de Gastroenterología del Centro de Diagnóstico Medicina Avanzada y Telemedicina CEDIMAT 2019-2020, es alta.

VI. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Variables	Definición Conceptual	Indicador	Escala
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la realización del estudio	Años cumplidos	Numérica
Sexo	Estado fenotípico condicionado genéticamente y que determina el género al que pertenece un individuo	Femenino Masculino	Nominal
Motilidad esofágica Inefectiva	Cuando se presenta en >50 por ciento de las degluciones una DCI <450 mmHg x s x cm, sin que cumpla criterio de contractilidad ausente.	Presente o Ausente	Nominal
Obstrucción funcional del EEI	Función deficiente de la EGJ con peristalsis conservada.	Presente o Ausente	Nominal
Peristalsis fragmentada	Pausas clínicamente importantes, >50 por ciento de las degluciones fragmentadas (ruptura en el contorno isobárico de 20 mmHg > 5.0 cm) y no efectivas, (DCI > 450 mmHg x s x cm).	Presente o Ausente	Nominal

Morfología de la UEG	Presión de la UEG deriva de la contribución ejercida por sus componentes que son el EEI y los pilares del diafragma que lo rodean.	Tipo I Tipo II Tipo III	Ordinal
Relajaciones Transitorias el EEI	Relajaciones espontáneas de EEI con duración de 10-60 segundos, que no están relacionadas con la deglución.	Presente o Ausente	Nominal
Presión del esfínter esofágico inferior	Presión de relajación de la unión esofagogástrica expresada en mmHg.	Hipertónico Normotónico Hipotónico	Ordinal

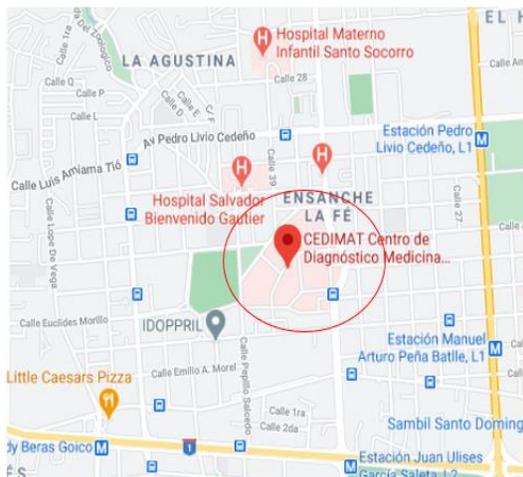
VII. MATERIAL Y MÉTODOS

VII.1. Tipo de estudio

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, con el objetivo de determinar los hallazgos en manometría de alta resolución en pacientes con síntomas de reflujo gastroesofágico del departamento de gastroenterología del Centro De Diagnóstico Medicina Avanzada y Telemedicina (CEDIMAT) 2019-2020. (Ver anexo XIII.1. Cronograma)

VII.2. Área de estudio

El estudio fue realizado en la unidad de motilidad gastrointestinal del departamento de gastroenterología del Centro de Diagnóstico Medicina Avanzada y Telemedicina (CEDIMAT), el cual tiene su ubicación en la calle Pepillo Salcedo esq. Arturo Logroño, Ensanche La Fe, Distrito Nacional, República Dominicana. Está delimitado, al Norte por las calles Recta final y Arturo Logroño; al Sur, por la avenida San Martín; al Este, por la calle Ortega y Gasset y al Oeste, la calle Pepillo Salcedo. (Ver mapa cartográfico y vista aérea)



Mapa Cartográfico.



Vista Aérea.

VII.3. Universo

El universo estuvo representado por todos los pacientes que se atendieron en el Centro de Diagnóstico Medicina Avanzada y Telemedicina CEDIMAT durante 2019-2020.

VII.4. Muestra

Se incluyó todos los pacientes que acudieron a realización de manometría de alta resolución entre 2019-2020.

VII.5. Criterios

VII.5.1. De inclusión

1. Pacientes con datos de reflujo (Pirosis, Regurgitación)
2. Adultos (≥ 18 años)
3. No mejoría de los síntomas con doble dosis de IBP
4. Ambos sexos

VII.5.2. De exclusión

1. Expediente clínico no localizable
2. Expediente clínico incompleto

VII.6. Instrumento de recolección de datos

Se elaboró un instrumento de recolección de datos que contiene ocho preguntas, dos abiertas y el resto cerradas. Contiene datos sociodemográficos como la edad y sexo, las restantes están relacionados con el reflujo y manometría tales como presión del esfínter esofágico inferior, obstrucción funcional del esfínter esofágico inferior. (Ver anexo XIII.2. Instrumento de recolección de datos)

VII.7. Procedimiento

El instrumento de recolección de datos se llenó mediante la revisión de estudios manométricos. Se revisaron todos los estudios manométricos realizados durante el período 2019-2020, se seleccionaron los estudios pertinentes a esta investigación (datos de reflujo). Se procedió a llenar un instrumento de recolección por cada estudio manométrico, este proceso ser realizado exclusivamente por los autores de esta investigación con la finalidad de preservar identidad y los datos de cada paciente. Esta fase fue ejecutada por la sustentante. (Ver anexo XIII.1. Cronograma)

VII.8. Tabulación

Los datos fueron tabulados y procesados mediante el uso de dos programas, el primero es Microsoft Excel versión 2011, en el cual se creó una base de datos independiente con el fin de organizarla, en esta base datos figuran de manera general, los datos más relevantes y que son necesarios para poder arrojar los valores estadísticos.

Toda la información estuvo guardada en una computadora personal marca HP Pavillion modelo dv6000, a la cual solo tuvo acceso los investigadores de este proyecto y que está protegida por una clave que solo ellos conocen. El segundo programa utilizado es el paquete estadístico SPSS versión 27 para la realización de procesamiento de la información recolectada en la base de datos.

VII.9. Análisis

Los resultados obtenidos se analizaron en frecuencia simple.

VII.10. Consideraciones éticas

El presente estudio fue ejecutado con apego a las normativas éticas internacionales, incluyendo los aspectos relevantes de la Declaración de Helsinki¹²⁹ y las pautas del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS)¹³⁰. El protocolo del estudio y los instrumentos diseñados para el mismo fueron sometidos a la revisión del Comité de Ética de la Universidad, a través de la Escuela de Medicina y de la coordinación de la Unidad de Investigación de la Universidad, así como a la Unidad de enseñanza y el Comité de Ética e Investigación del Centro de Diagnóstico Medicina Avanzada y Telemedicina (CEDIMAT) cuya aprobación fue el requisito para el inicio del proceso de recopilación y verificación de datos.

El estudio implicó el manejo de datos identificatorios ofrecidos por personal que labora en el centro de salud (departamento de estadística). Los mismos fueron manejados con suma cautela, e introducidos en las bases de datos creadas con esta información y protegidas por una clave asignada y manejada únicamente por la investigadora.

Todos los datos recopilados en este estudio fueron manejados con estrecho apego de la confidencialidad. A la vez, la identidad contenida en los expedientes clínicos estuvo protegida en todo momento, manejándose los datos que potencialmente puedan identificar a cada persona de manera desvinculada del resto de la información proporcionada contenida en el instrumento.

Este proyecto buscó identificar las alteraciones manométricas de alta resolución en pacientes con reflujo gastroesofágicos. No se tuvo contacto con los pacientes pues la información con la que se trabajó provino del manómetro, lo que implica que esta línea de investigación no realizó ningún otro procedimiento que añadiera riesgos futuros.

Finalmente, toda información incluida en el texto de la presente tesis, tomada en otros autores, fue justificada por su llamada correspondiente.

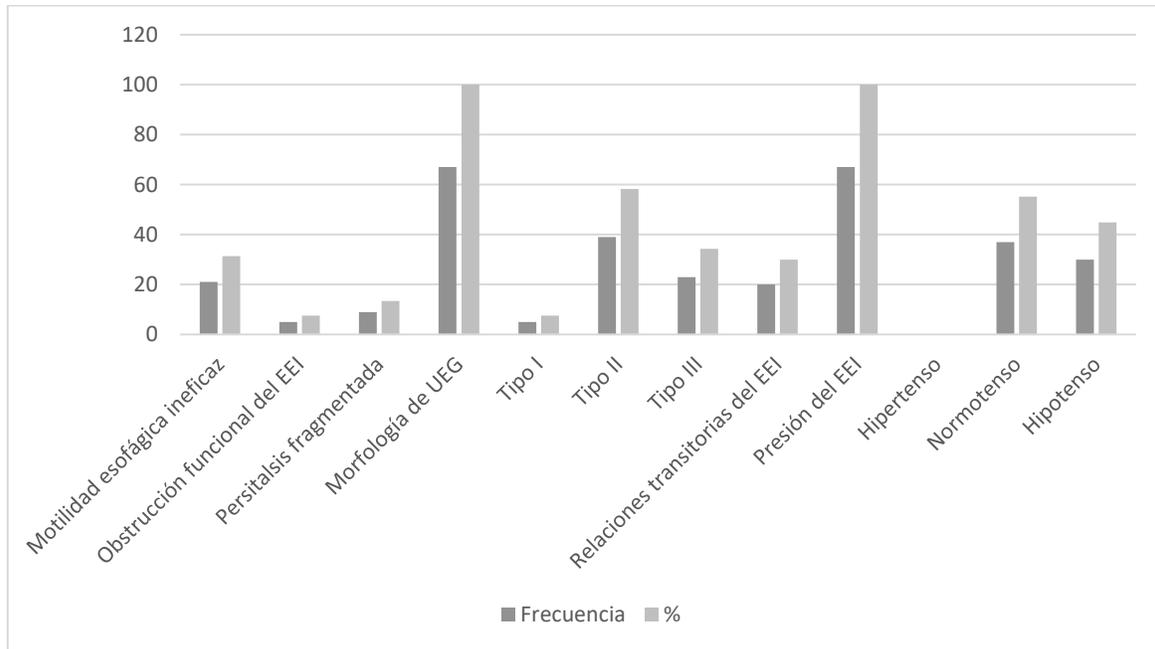
VIII. RESULTADOS

Cuadro 1. Hallazgos en manometría de alta resolución en pacientes con síntomas de reflujo gastroesofágico del departamento de gastroenterología del centro de diagnóstico medicina avanzada y telemedicina (CEDIMAT) 2019-2020.	
Hallazgos manométricos *	Frecuencia (%)
Motilidad esofágica ineficaz	21 (31.3)
Obstrucción funcional del EEI	5 (7.5)
Peristalsis fragmentada	9 (13.4)
Morfología de UEG	67 (100)
Tipo I	5 (7.5)
Tipo II	39 (58.2)
Tipo III	23 (34.3)
Relaciones transitorias del EEI	20 (29.9)
Presión del EEI	67 (100)
Hipertenso	0 (0)
Normotenso	37 (55.2)
Hipotenso	30 (44.8)

Fuente: expediente clínico.

(*) pacientes presentaron más de un hallazgo.

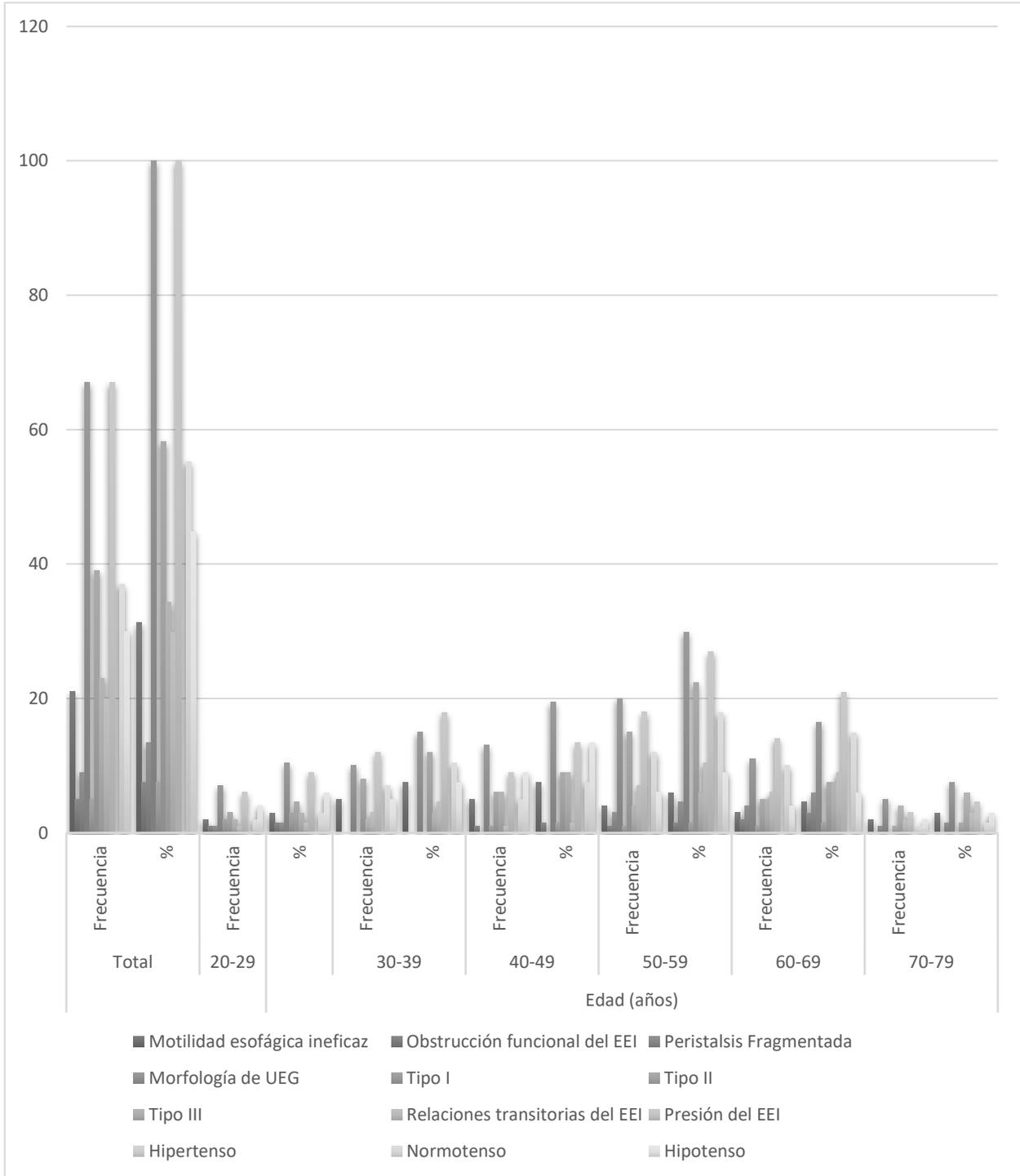
Gráfico I. Hallazgos en manometría de alta resolución en pacientes con síntomas de reflujo gastroesofágico del departamento de gastroenterología del centro de diagnóstico medicina avanzada y telemedicina (CEDIMAT) 2019-2020.



Fuente: cuadro 1.

En el cuadro I y gráfico 1 se muestra la frecuencia de los hallazgos manométricos, se puede ver que lo más común dentro de los pacientes fue la presencia de una UEG tipo 2 con un 58.2 por ciento. Dentro de las alteraciones manométricas la morfología tipo III de la UEG que corresponde a un 34.3 por ciento de todos los pacientes, seguido a su vez por la motilidad esofágica ineficaz con el 31.3 por ciento de los estudios, las relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior se presentaron en el 29.9 por ciento. Aunque dentro de los hallazgos respecto a la presión del EEI, valores dentro de la normalidad (normotenso), fue lo más común entre los pacientes, la presencia de un esfínter hipotónico representó el 44.8 por ciento, siendo este la alteración manométrica más frecuente. Las demás alteraciones que se identificaron según el orden frecuencia están la peristalsis fragmentada en 13.4 por ciento y la obstrucción funcional del esfínter esofágico inferior en 7.5 por ciento.

Gráfico II. Hallazgos en manometría de alta resolución en pacientes con síntomas de reflujo gastroesofágico del departamento de gastroenterología del centro de diagnóstico medicina avanzada y telemedicina (CEDIMAT) 2019-2020, según la edad.



Fuente: cuadro 2.

En la gráfica II y cuadro 2 se muestra la distribución de los hallazgos manométricos según la edad. Respecto a la MEI las edades donde fue más común son 30-39 y 40-49 años con 7.5 por ciento cada uno, mientras que los pacientes con edades comprendidas entre los 40-49 años lo presentaron en el 4.6 por ciento. Por su parte, la presencia de una presión de EEI dentro de la normalidad fue más común entre individuos entre 50-59 años con un 17.9 por ciento, seguido por aquellos pacientes entre 60-69 años con 14.9 por ciento y personas de 30-39 años con 10.4 por ciento. La presencia de tono disminuido del EEI se identificó en el 13.4 por ciento de los pacientes entre los 40-49 años, en hasta 9 por ciento en los pacientes con 50-59 años y en el tercer lugar de frecuencia con 7.5 por ciento en aquellos individuos entre los 30-39 años de edad.

Respecto a la morfología de la unión esofagogástrico el tipo II fue la más frecuente y su distribución entre los pacientes fue de 22.4 por ciento dentro de los individuos con edades comprendidas entre los 50-59 años, seguido por el 12 por ciento en el grupo de 30-39 años, un 9 por ciento y un 7.5 por ciento en pacientes con 40-49 años y 60-69 años de edad, respectivamente. Siendo la morfología tipo III consistente con una hernia hiatal se identificó en proporción de 34.2 por ciento de todos los individuos estudiados y su distribución fue más común en pacientes con edades de 40-49 años con 9 por ciento, seguido por un 7.5 por ciento en personas de 60-69 años de edad y en tercer lugar de frecuencia un 5.9 por ciento en dos grupos de edades, 50-59 años y 70-79 años.

Por su parte, las relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior dentro del 29.9 por ciento identificado se muestra que hasta el 10.4 por ciento de los pacientes que presentaron tal hallazgo pertenecen a edades de 50-59 años, seguido de cerca por personas de 60-69 años con un 9 por ciento y en 4.6 por ciento en pacientes con 30-39 años.

La peristalsis fragmentada del EEI se presentó en mayor frecuencia en individuos con 60-69 años y 50-59 años (59 % vs 4.6 %, respectivamente). La obstrucción funcional del esfínter fue la alteración menos frecuente (7.5%) con distribución por edades un 2.9 por ciento fue en individuos con 60-69 años seguido por 1.5 por ciento en personas con 20-29 años, 40-49 años y 50-59 años.

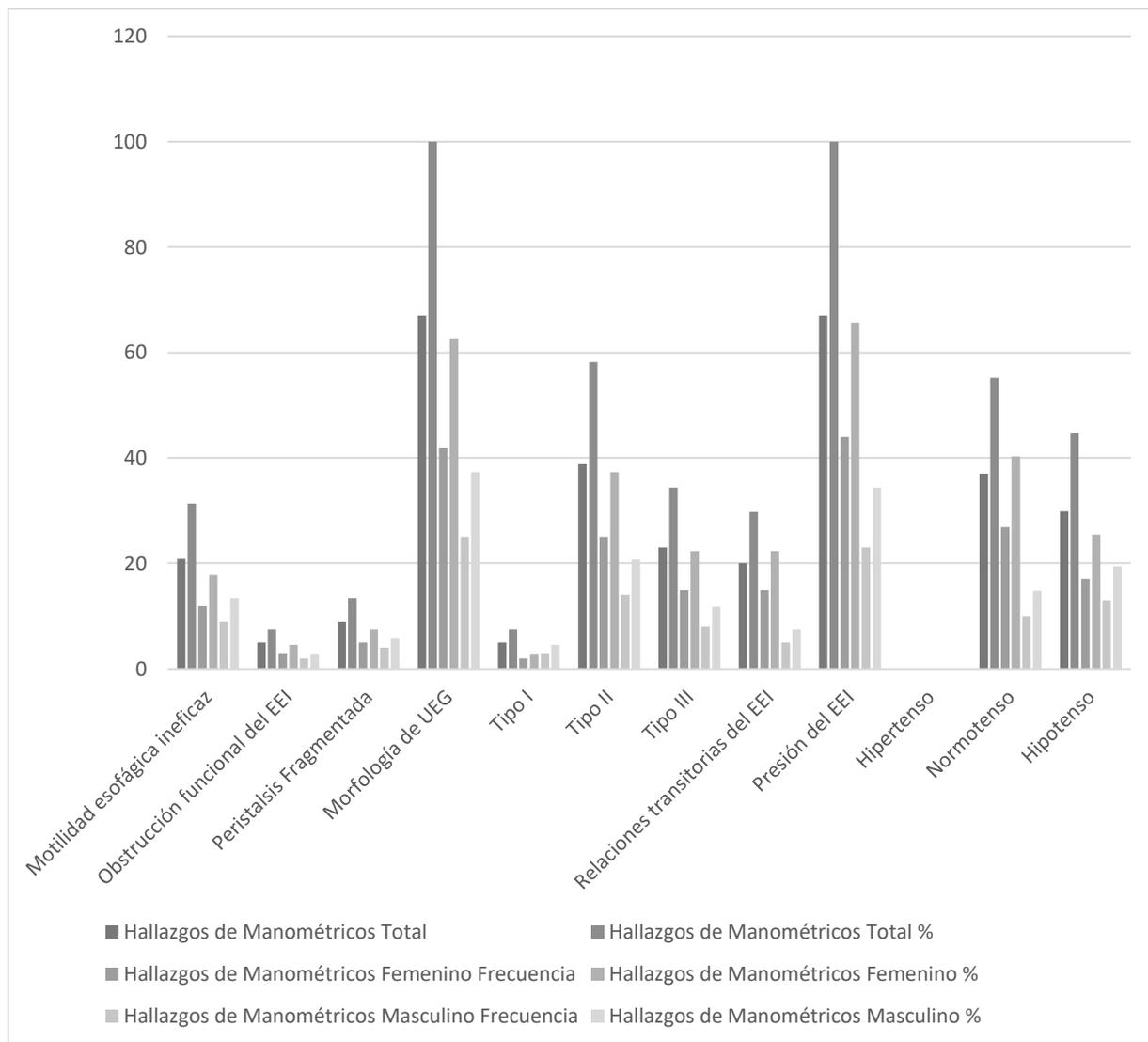
Cuadro 3. Hallazgos en manometría de alta resolución en pacientes con síntomas de reflujo gastroesofágico del departamento de gastroenterología del centro de diagnóstico medicina avanzada y telemedicina (CEDIMAT) 2019-2020, según el sexo.

Hallazgos de Manométricos *	Total (%)	Sexo	
		Femenino	Masculino
		Frecuencia (%)	Frecuencia (%)
Motilidad esofágica ineficaz	21 (31.3)	12 (17.9)	9 (13.4)
Obstrucción funcional del EEI	5 (7.5)	3 (4.5)	2 (2.9)
Peristalsis Fragmentada	9 (13.4)	5 (7.5)	4 (5.9)
Morfología de UEG	67 (100)	42 (62.7)	25 (37.3)
Tipo I	5 (7.5)	2 (2.9)	3 (4.5)
Tipo II	39 (58.2)	25 (37.9)	14 (20.9)
Tipo III	23 (34.3)	15 (22.3)	8 (11.7)
Relaciones transitorias del EEI	20(29.9)	15 (22.3)	5 (7.5)
Presión del EEI	67 (100)	44 (65.7)	23 (34.3)
Hipertenso	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Normotenso	37 (55.2)	27 (40.3)	10 (14.9)
Hipotenso	30 (44.8)	17 (25.4)	13 (19.4)

Fuente: expediente clínico

(*) pacientes presentaron más de un hallazgo

Gráfico III. Hallazgos en manometría de alta resolución en pacientes con síntomas de reflujo gastroesofágico del departamento de gastroenterología del centro de diagnóstico medicina avanzada y telemedicina (CEDIMAT) 2019-2020, según el sexo.



Fuente: cuadro 3.

En el cuadro III y gráfico 3 se presenta la frecuencia de las alteraciones según el sexo, las cuales fueron más prevalentes, de manera global, en el sexo femenino, la MEI el 17.9 por ciento fue en mujeres versus 13.4 por ciento de los varones. En cuanto la morfología de UEG la distribución del tipo II fue de 37.9 por ciento en mujeres versus 11.7 por ciento en hombres, el tipo III 11.7 por ciento de

los hombres en comparación con 22.3 por ciento de las mujeres. Respecto a la presión del esfínter esofágico inferior en mujeres se presentó normotenso e hipotenso en 40.3 por ciento y 25.4 por ciento, respectivamente, mientras que en los hombres fue más frecuente el EEI hipotenso con 19.4 por ciento versus 14.9 por ciento fue normotenso.

La peristalsis fragmentada en mujeres se presentó en 7.5 por ciento mientras que en hombres fue en el 5.9 por ciento, mientras que la obstrucción funcional del EEI en el sexo femenino fue de 4.5 por ciento versus 2.9 por ciento en hombres.

IX. DISCUSIÓN

Como se ha establecido previamente la enfermedad por reflujo gastroesofágico es una condición altamente prevalente en los países occidentales, en Brasil corresponden al 12 por ciento de las personas que viven en áreas urbanas. Esta entidad suele estar presente en forma frecuente en sujetos de 55 años y mayores y sus complicaciones, como la esofagitis erosiva, suelen ser más comunes individuos del sexo masculino y de raza blanca. En este estudio se identificó que la predominancia de la enfermedad por reflujo fue en el sexo femenino dado que el 64 por ciento de los estudios manométricos realizados por reflujo fue a pacientes de este grupo etáreo, mientras que el restante 36 por ciento se presentó en el sexo masculino.

Respecto a la motilidad esofágica ineficaz, autores como Shih-Chi H, Chi-Sen C, Chun-Ying W demostraron una incidencia global de MEI en pacientes con ERGE de 49,4 por ciento, dentro del presente estudio el porcentaje global identificado de esta alteración fue de 31.3 por ciento, dicho valor fue más cercano al presentado por los investigadores Rogers BD, Rengarajan A, Mauro A, Ghisa M, De Bortoli N, Cicala M, de 28.2 por ciento. La mayor frecuencia fue registrada en el sexo femenino con 17.9 por ciento, mientras que el porcentaje en el sexo masculino fue ligeramente menor con solo 13 por ciento, una mayor tendencia a presentarse en edades donde fentre los rangos de 30-39 y 40-49 años con 7.5 por ciento cada uno y en el grupo que corresponde a los 40-49 año con un 4.6 por ciento. Los valores identificados en este estudio de manera general van acordes con los identificados por Vinjirayer, González, Brensinger y Brac que fue en un rango de 30-35 por ciento de los pacientes de su estudio. ^{2,3,131}

La obstrucción funcional del esfínter esofágico inferior se ha asociado a la presencia de síntomas de reflujo y en varios estudios recientes se ha podido demostrar su prevalencia en este grupo de pacientes, aquí se demostró la presencia de esta alteración en 7.5 por ciento de los individuos estudiados, valor que se encuentra relativamente cercano al identificado por Riadafilopoulos G, Clarke JO que hablan de tan solo 5.28 por ciento, aunque otros autores describen su presencia en hasta en 15.6 por ciento. La distribución de este hallazgo fue

mayor en pacientes del sexo femenino y según la edad en el 2.9 por ciento en individuos con 60-69 años seguido por 1.5 por ciento en personas con 20-29 años, 40-49 años y 50-59 años. ^{28, 132}

Jain, Bawane y Venkataraman identificaron una prevalencia global de peristaltismo fragmentado en 14,9 por ciento de los pacientes, en la presente investigación se identificó que esta alteración motora estuvo presente en un porcentaje muy cercado, con 13.4 por ciento. Este hallazgo fue más frecuente en el sexo femenino con un 7.5 por ciento y el restante 5.9 por ciento en los hombres. La peristalsis fragmentada se presentó en mayor frecuencia en individuos con edades comprendidas entre los 60-69 años y 50-59 años con 5.9 por ciento y 4.6 por ciento, respectivamente. Nuestros hallazgos van a favor a los identificados por Rogers BD, Rengarajan A, Mauro A, Ghisa M, De Bortoli N, Cicala M. quienes identificaron esta alteración en el 5.7 por ciento del total de sus pacientes con reflujo y sometidos a manometría, pero va en contra de otros autores como Shetler y Bikhtii que solo identificaron peristalsis fragmentada en 1 por ciento de sus pacientes. ^{9,11,131}

La morfología de la unión esofagogástrica puede desempeñar un papel importante en el mecanismo de defensa contra el reflujo, la caracterización de este es importante dentro de los estudios manométricos. Se ha evidenciado que la morfología de tipo II y III son los que con mayor frecuencia se identifican en pacientes con reflujo, las prevalencias globales en las distintas series varían entre 12.5 por ciento tanto tipo II como tipo III, hasta 33.9 por ciento y 20.8 por ciento para cada una. Mientras que la morfología tipo I puede ser tan frecuente como entre un 34-45 por ciento. ^{13,26,27,133}

En esta investigación se determinó que la morfología tipo I se presentó en 7.5 por ciento de los individuos del estudio, con una mayor prevalencia en el sexo masculino con un 4.5 por ciento y en edades de 20-29 años con un 2.9 por ciento. En cuanto a la morfología tipo II, se observó en 58.2 por ciento de los pacientes predominio en el sexo femenino con 37.1 por ciento versus un 20.9 en el sexo masculino, según la edad fue más común en individuos entre los 50-59 años de edad con 22.4 por ciento seguido por un 12 por ciento en aquellos con 30-39 años.

Respecto a la morfología tipo III, esta fue la segunda en prevalencia con 34.3 por ciento y en el sexo femenino predominancia con 22.3 por ciento y dentro del grupo de edad con más frecuencia está entre los 40-49 años. Los valores expresados distaron mucho de los identificados investigadores citados.

La hernia hiatal (HH) suele ser un hallazgo común en pacientes con ERGE aunque no necesariamente se ha identificado asociación directa entre el grado de síntomas y la presencia de hernia, Conrado L, Gurski R, Da Rosa A, Simic A. identificaron que un 45.5 por ciento de pacientes con datos de enfermedad por reflujo gastroesofágico se presentaron además con hernia hiatal en su estudio, tomando en cuenta que para hablar de hernia hiatal debe existir una separación el EEI y el diafragma crural >2.0 cm en este estudio se identificó la presencia de hernia hiatal mediante la manometría en 34 por ciento. ^{24, 133}

Hoon Il K, Hong SJ, Han JP, Seo JY, demostraron que las relajaciones transitorias del EEI pueden estar dentro de las diversas alteraciones que se identifican en pacientes con reflujo, encontraron que hasta un 49 por ciento de los pacientes mostraron RTEEI, en comparación con este valor, nuestro estudio demostró la presencia de RTEEI en un 29.9 por ciento de los individuos, datos que son prácticamente iguales a los demostrados por Rogers BD, Rengarajan A, Mauro A, Ghisa M, De Bortoli N, Cicala M. que hablaron de 28.2 por ciento del total de sus pacientes con reflujo y sometidos a manometría. Una mayor frecuencia en el sexo femenino, pues se vio en 22.3 versus un 7.5 por ciento de individuos del sexo opuesto. En cuanto a edad fue más común que apareciera en individuos con 50-59 años (10.4%) y entre 60-69 años (9%), una relación muy parecida la encontrada por Fuchs K-H, Maximillian Freys S, DeMeester TR quienes identificaron esa alteración motora en 6.8 por ciento de los individuos con reflujo sintomático en edades medianas de la vida. ^{13,132,134}

En cuanto a la presión del esfínter esofágico inferior se evidenció que el mismo se presentó normotenso en la mayor parte de los participantes del estudio, con un 53.7 por ciento del total de pacientes, de predominio en el sexo femenino, 38.8 por ciento, y con distribución mayor en pacientes con edades comprendidas entre

50-59 años con un 17.9 por ciento, seguido por aquellos pacientes entre 60-69 años con 14.9 por ciento y personas de 30-39 años con 10.4 por ciento.

Por su parte el esfínter esofágico hipotónico se pudo observar al igual que autores como Mayank J, Baijal R. Van Hoeij FB, Smout AJ, Bredenoord AJ. donde identificaron de manera significativa valores disminuidos de presión del EEI, en el presente estudio de manera global se observó la hipotonía del esfínter en 44 por ciento de los participantes, con mayor frecuencia en el sexo femenino con 25.4 por ciento, mientras que en el sexo masculino fue más prevalente la presencia esta alteración en relación con un esfínter normotenso (19.4 % vs 14.9 %). Se identificó en el 13.4 por ciento de los pacientes entre los 40-49 años, en hasta 9 por ciento en los pacientes con 50-59 años y en el tercer lugar de frecuencia con 7.5 por ciento en aquellos individuos entre los 30-39 años de edad. Los valores determinados en esta investigación van acorde con los de las series puesto que en la literatura se hace referencia a que en casos de ERGE la prevalencia de esta alteración puede rondar entre 30.4 por ciento y en otras series hasta un 46.7 por ciento. ^{13,19, 135,136}

X. CONCLUSIONES

Esta investigación contó con un total de 67 estudios manométricos realizados a pacientes con síntomas de enfermedad por reflujo gastroesofágico, de los cuales el género predominante fue la del sexo femenino, con un total de 43 mujeres y el restante al sexo masculino.

Respecto a la motilidad esofágica ineficaz se observó este como alteración manométrica en el 31.3 por ciento de los individuos del estudio con una mayor frecuencia en género femenino (17.9%) y en edades que comprenden 30-39, 40-49 y 50-59 años de edad. Los valores identificados son similares a la data actual, pudiéndose inferir que la MEI es una alteración frecuente dentro de los pacientes con ERGE.

En cuanto a la obstrucción funcional del esfínter esofágico inferior se observó que este no fue hallado con gran frecuencia dentro de los pacientes analizados, solo se presentó en 7.5 por ciento de los pacientes, por lo que su presencia no fue significativa dentro del estudio.

Por su parte, la peristalsis fragmentada se presentó en el 13.4 por ciento de los individuos estudiados, si bien no es un valor elevado, es consistente con el de otros estudios por lo que se considera significativo en cuanto a la presencia de esta alteración motora dentro de los pacientes con enfermedad por reflujo.

La morfología del EEI se presentaron de los tres tipos descritos, sin embargo, los que mayor frecuencia se presentaron fueron el tipo II con un 41.8 por ciento y al tipo III con 34.3 por ciento, siendo esta última la que coincide con la definición de hernia hiatal, y fue más frecuente en pacientes del sexo femenino y en edades medias de la vida.

Otra de las alteraciones que se presentaron con mayor frecuencia dentro de los estudios manométricos en pacientes con reflujo fue las relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior, con una frecuencia de 30 por ciento, una mayor prevalencia pacientes del sexo femenino en pacientes en edades medias de la vida 45 y 65 años. Por lo que se permite inferir que es un dato frecuente en pacientes con ERGE.

La presión del esfínter esofágico inferior normal, esfínter normotenso, se presentó en el 53.7 por ciento de los individuos, siendo esto el hallazgo más frecuente con respecto a este parámetro, sin embargo, el 46.3 por ciento de los pacientes presenta un esfínter hipotónico, valor el cual no es despreciable y permite inferir que existe una alta frecuencia del mismo en este grupo de pacientes.

XI. RECOMENDACIONES

1. Se recomienda realizar nuevas investigaciones que abarquen una población más representativa y emparejadas por sexo y edad, comparativo entre pacientes con y sin reflujo para determinar si la frecuencia de estos hallazgos manométricos es propia de la ERGE.
2. Se sugiere que se midan más parámetros manométricos que no fueron evaluados en nuestro estudio, como la presión intrabolo y la reserva peristáltica.
3. Uno de los inconvenientes de este estudio fue el tamaño muestral, lo cual no permite aplicar los resultados al total de la población con enfermedad por reflujo gastroesofágico en el país por ello recomendamos la realización de un estudio con mayor población.
4. Otra limitante del estudio fue que el diagnóstico de ERGE se hizo mediante historia clínica y dependió en su totalidad de lo que refería el paciente, se recomienda realización de pH-metría.

XII. REFERENCIAS

1. Savarino E, Docimo L. Is There A Role For High Resolution Manometry In GERD Diagnosis? *Gastroenterol Dietol*. 2017;63(2).
2. Shih-Chi H, Chi-Sen C, Chun-Ying W. Ineffective Esophageal Motility Is A Primary Motility Disorder In Gastroesophageal Reflux Disease. *Digestive Diseases And Sciences*. 2002;47(3):652-656.
3. Vinjirayer E, Gonzalez B, Brensinger C, Bracy N, Obelmejias R, Katzka DA, et al. Ineffective motility is not a marker for gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(4):771–6.
4. Oliveira Lemme EM, Abrahão-Juniorlj, Manhaães Y, Shechter R. Ineffective Esophageal Motility In Gastroesophageal Erosive Reflux Disease And In Nonerosive Reflux Disease Are They Different?. *J Clin Gastroenterol* . 2005;39(3):1–10.
5. Jung S, Hong SJ, Ryu CB, Kim JO, Jo JY. The Relationship Between Ineffective Esophageal Motility And Gastro-Esophageal Reflux Disease . *Korean J Gastroenterol*. 2005;2005(46):255–261.
6. Jae K, Jin L, Kim H, Won S. Prevalence Of Ineffective Esophageal Motility And Its Relevance To Symptoms And Esophageal Acid Exposure In Korean Patients Referred For Foregut Symptoms . *Digestion*. 2006;(73):171–177.
7. Hong SJ, Ko BM, Jung IS, Ryu CB, Moon JH, Cho JY, et al. Relevance of ineffective esophageal motility and hyperactive acid sensitization in patients with gastroesophageal reflux. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007;22(10):1662–5.
8. Ozin Y, Dagli U, Kuran S, Sahin B. Findings In Patients With Isolated Distal Gastroesophageal Reflux. *World J Gastroenterol* . 2009;15(43):5461–5464.
9. Jain M M, Bawane P, Venkataraman J. Basal Lower Esophageal Sphincter Pressure In Gastroesophageal Reflux Disease: An Ignored Metric In High-Resolution Esophageal Manometry. *Indian J Gastroenterol* . . 2019; 37(5):446–451.

10. Reddy CA, Baker JR, Lau J, Chen JW. High-resolution manometry diagnosis of ineffective esophageal motility is associated with higher reflux burden. *Dig Dis Sci.* 2019;64(8):2199–205.
11. Shetler KP, Bikhtii S, Triadafilopoulos G. Ineffective esophageal motility: clinical, manometric, and outcome characteristics in patients with and without abnormal esophageal acid exposure. *Dis Esophagus.* 2017;30(6):1-8.
12. Hoon II K, Hong SJ, Han JP, Seo JY. Specific Movement Of Esophagus During Transient Lower Esophageal Sphincter Relaxation In Gastroesophageal Reflux Disease . *J Neurogastroenterol Motil.* 2013;19(3):2093.
13. Mayank J, Baijal R. Characteristics Of Lower Esophageal Sphincter Function And Esophageal Motility Noted On High Resolution Esophageal Manometry In Patients With Reflux Disease . *International Journal.* 2014;3(6):2277.
14. Liu L, Li S, Zhu K. Relationship Between Esophageal Motility And Severity Of Gastroesophageal Reflux Disease According To The Los Angeles Classification. *Medicine .* 2019;98(19):15543.
15. Jiang L, Ye B, Wang Y. Esophageal Body Motility For Clinical Assessment In Patients With Refractory Gastroesophageal Reflux Symptoms . *Journal Of Neurogastroenterology And Motility.* 2017;23(1):1.
16. Shingo K, Tomoaki M, Yuki O, Shinsaku H. The Effect Of Ineffective Esophageal Motility On Gastroesophageal Reflux Disease . *Digestion.* 2017;95:221–228.
17. Savarino E, Gemignani L, Pohl D, Zentilin P, Dulbecco P. Oesophageal Motility And Bolus Transit Abnormalities Increase In Parallel With The Severity Of Gastro-Oesophageal Reflux Disease . *Aliment Pharmacol Ther .* 2011;34:476–486.
18. Rengarajan A, Bolkhir A, Gor P, Wang S. Esophagogastric Junction And Esophageal Body Contraction Metrics On High-Resolution Manometry

- Predict Esophageal Acid Burden. *Neurogastroenterology & Motility*.2017;2017:E13267.
19. Van Hoeij FB, Smout AJ, Bredenoord AJ. Predictive Value Of Routine Esophageal High-Resolution Manometry For Gastro-Esophageal Reflux Disease. *Neurogastroenterol Motil* . 2015;27:967–970.
 20. Mentore R, Balestrieri P, Emerenziani S, Luca Guarino MP. Peristalsis With Large Breaks Is Associated With Higher Acid Exposure And Delayed Reflux Clearance In The Supine Position In GERD Patients . *Am J Gastroenterol* . 2014;2014(109):46–51.
 21. Sun X, Ke M, Wang Z, Fang X. Characteristics Of Esophageal Motility In Patients With Non-Erosive Reflux Disease And Reflux Esophagitis. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2014;94(22):1718–21.
 22. Meltem E, Brahim D, Selahattin Ü. Ineffective Esophageal Motility And Gastroesophageal Reflux Disease: A Close Relationship?. *Turk J Gastroenterol*. 2012;23(6):627–633.
 23. Chien-Lin C, Chih-Hsun Y, Tso-Tsai L. Relevance Of Ineffective Esophageal Motility To Secondary Peristalsis In Patients With Gastroesophageal Reflux Disease . *Journal Of Gastroenterology And Hepatology* . 2014;29:296–300.
 24. Conrado L, Gurski R, Da Rosa A, Simic A. Is There An Association Between Hiatal Hernia And Ineffective Esophageal Motility In Patients With Gastroesophageal Reflux Disease?. *J Gastrointest Surg*. 2011;15(10):756–61.
 25. Falcão A, Nasi A, Brandão J. What is the real impairment on esophageal motility in patients with gastroesophageal reflux disease. *Arq Gastroenterol*. 2013;50(2):1.
 26. Tolone S, de Cassan C, de Bortoli N, Roman S, Galeazzi F, Salvador R, et al. Esophagogastric junction morphology is associated with a positive impedance-pH monitoring in patients with GERD. *Neurogastroenterol Motil*. 2015;27(8):1175–82.

27. Ham H, Cho YK, Lee HH, Yoon SB, Lim C-H, Kim JS, et al. Esophagogastric junction contractile integral and morphology: Two high-resolution manometry metrics of the anti-reflux barrier. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017;32(8):1443–9.
28. Triadafilopoulos G, Clarke JO. Clinical And Manometric Characteristics Of Patients With Oesophagogastric Outflow Obstruction: Towards A New Classification . *BMJ Open Gastroenterol* . 2018;5(1):E000210.
29. Vardar R, Sweis R, Anggiansah A. Upper Esophageal Sphincter And Esophageal Motility In Patients With Chronic Cough And Reflux: Assessment By High-Resolution Manometry. *Diseases Of The Esophagus* . 2012;26(3):219–25.
30. Bennett MC, Patel A, Sainani N, Wang D. Chronic Cough Is Associated With Long Breaks In Esophageal Peristaltic Integrity On High Resolution Manometry . *Neurogastroenterol Motil*. 2018;24(3):2093.
31. Tang Y, Huang J, Zhu Y, Qian A. Comparison Of Esophageal Motility In Gastroesophageal Reflux Disease With And Without Globus Sensation . . *Rev Esp Enferm Dig* . 2017;109(12):850–855.
32. Shou-Wu L, Han-Chung L, Teng-Yu L, Sheng-Shun Y. Heartburn And Regurgitation Have Different Impacts On Life Quality Of Patients With Gastroesophageal Reflux Disease . *World J Gastroenterol* . 2014;20(34):12277–12282.
33. Cardoso AL, Figueiredo AG, Sales LGD. Gastroesophageal Reflux Disease: Prevalence And Quality Of Life Of Health Science Undergraduate Students . *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2018;48(3):197–205.
34. Maleki I, Masoudzadeh A, Khalilian A, Daheshpour E. Quality of life in patients with gastroesophageal reflux disease in an Iranian population. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2013 Spring;6(2):96–100.
35. Lee S-W, Lee T-Y, Lien H-C, Peng Y-C, Yeh H-J, Chang C-S. Correlation between symptom severity and health-related life quality of a population with gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology Res*. 2017;10(2):78–83.

36. De la Peña R JO. Evolución histórica en el tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico. *Cirugía Endosc.* 2012;13(1):45–7.
37. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R, Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(8):1900–20; quiz 1943.
38. Hungin APS, Molloy-Bland M, Scarpignato C. Revisiting Montreal: New insights into symptoms and their causes, and implications for the future of GERD: New insights into symptoms and their causes, and implications for the future of GERD. *Am J Gastroenterol.* 2019;114(3):414–21.
39. El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut.* 2014;63(6):871–80.
40. De Giorgi F, Palmiero M, Esposito I, Mosca F, Cuomo R. Pathophysiology Of Gastro-Oesophageal Reflux Disease. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2006; 26: 241-246.
41. Böhmer AC, Schumacher J. Insights into the genetics of gastroesophageal reflux disease (GERD) and GERD-related disorders. *Neurogastroenterol Motil [Internet].* 2017;29(2).
42. Nadaletto BF, Herbella FAM, Patti MG. Gastroesophageal reflux disease in the obese: Pathophysiology and treatment. *Surgery.* 2016;159(2):475–86.
43. Boeckxstaens GE. The lower oesophageal sphincter. *Neurogastroenterol Motil.* 2005;17 Suppl 1(s1):13–21.
44. Richter J. Do we know the cause of reflux disease? *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1999;11(Supplement):S11.
45. Shaheen N, Provenzale D. The epidemiology of gastroesophageal reflux disease. *Am J Med Sci.* 2003;326(5):264–73.
46. Herbella FA, Patti MG. Gastroesophageal reflux disease: From pathophysiology to treatment. *World J Gastroenterol.* 2010;16(30):3745–9.

47. Martinucci I, de Bortoli N, Giacchino M, Bodini G, Marabotto E, Marchi S, et al. Esophageal motility abnormalities in gastroesophageal reflux disease. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2014;5(2):86–96.
48. Kahrilas PJ, Shi G, Manka M, Joehl RJ. Increased frequency of transient lower esophageal sphincter relaxation induced by gastric distention in reflux patients with hiatal hernia. *Gastroenterology.* 2000;118(4):688–95.
49. Flegal KM, Carroll MD, Kit BK, Ogden CL. Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999-2010. *JAMA.* 2012;307(5):491–7.
50. Doulami G, Triantafyllou S, Natoudi M, Albanopoulos K, Leandros E, Zografos G, et al. GERD-related questionnaires and obese population: Can they really reflect the severity of the disease and the impact of GERD on quality of patients' life? *Obes Surg.* 2015;25(10):1882–5.
51. Stenard F, Iannelli A. Laparoscopic sleeve gastrectomy and gastroesophageal reflux. *World J Gastroenterol.* 2015;21(36):10348–57.
52. Zheng Z, Nordenstedt H, Pedersen NL, Lagergren J, Ye W. Lifestyle factors and risk for symptomatic gastroesophageal reflux in monozygotic twins. *Gastroenterology.* 2007;132(1):87–95.
53. Li C-H, Hsieh T-C, Hsiao T-H, Wang P-C, Tseng T-C, Lin HH, et al. Different risk factors between reflux symptoms and mucosal injury in gastroesophageal reflux disease. *Kaohsiung J Med Sci.* 2015;31(6):320–7.
54. Bonfiglio F, Hysi PG, Ek W, Karhunen V, Rivera NV, Männikkö M, et al. A meta-analysis of reflux genome-wide association studies in 6750 Northern Europeans from the general population. *Neurogastroenterol Motil* [Internet]. 2017;29(2). Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/nmo.12923>.
55. Gharakhani P, Tung J, Hinds D, Mishra A, Barrett's and Esophageal Adenocarcinoma Consortium (BEACON), Vaughan TL, et al. Chronic gastroesophageal reflux disease shares genetic background with esophageal adenocarcinoma and Barrett's esophagus. *Hum Mol Genet.* 2016;25(4):828–35.

56. Mohammed I, Cherkas LF, Riley SA, Spector TD, Trudgill NJ. Genetic influences in gastro-oesophageal reflux disease: a twin study. *Gut*. 2003;52(8):1085–9.
57. Ghoshal UC, Chourasia D. Genetic factors in the pathogenesis of gastroesophageal reflux disease. *Indian J Gastroenterol*. 2011;30(2):55–62.
58. Liu WF, Lam C, Del Bel R, Chan K, Miller L, Brown MC, et al. Association between polymorphisms of the FOXP1 and MHC locus genes and gastroesophageal reflux disease (GERD). *J Clin Oncol*. 2014;32(3_suppl):15–15.
59. Tischoff I, Tannapfel A. Barrett's esophagus: can biomarkers predict progression to malignancy? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2008;2(5):653–63.
60. Ramzan Z, Nassri AB, Huerta S. The use of imaging and biomarkers in diagnosing Barrett's esophagus and predicting the risk of neoplastic progression. *Expert Rev Mol Diagn*. 2014;14(5):575–91.
61. Huerta-Iga F, Bielsa-Fernández MV, Remes-Troche JM, Valdovinos-Díaz MA, Tamayo-de la Cuesta JL, en representación del Grupo para el estudio de la ERGE 2015. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico: recomendaciones de la Asociación Mexicana de Gastroenterología. *Rev Gastroenterol Mex*. 2016;81(4):208–22.
62. Takubo K, Honma N, Aryal G, et al. Is There A Set Of Histologic Changes That Are Invariably Reflux Associated? *Arch Pathol Lab Med* 2005 ; 129 : 159 – 63 .
63. Tack J, Pandolfino JE. Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*. 2018;154(2):277–88.
64. Miller L, Vegesna A, Ruggieri M, Braverman A. Normal and abnormal physiology, pharmacology, and anatomy of the gastroesophageal junction high-pressure zone: Normal and abnormal GEJ high-pressure zone. *Ann N Y Acad Sci*. 2016;1380(1):48–57.

65. Hirschowitz BI. A Critical Analysis, With Appropriate Controls, Of Gastric Acid And Pepsin Secretion In Clinical Esophagitis. *Gastroenterology* 1991;101:1149–1158.
66. Vaezi MF, Singh S, Richter JE. Role Of Acid And Duodenogastric Reflux In Esophageal Mucosal Injury: A Review Of Animal And Human Studies. *Gastroenterology* 1995;108:1897–1907.
67. McQuaid KR, Laine L, Fennerty MB, Souza R, Spechler SJ. Systematic review: the role of bile acids in the pathogenesis of gastro-oesophageal reflux disease and related neoplasia: Systematic review: role of bile acids in gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34(2):146–65.
68. Tack J. Review Article: The Role Of Bile And Pepsin In The Pathophysiology And Treatment Of Gastro-Oesophageal Reflux Disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24(Suppl 2):10–16.
69. Graham DY. The Changing Epidemiology Of GERD: Geography And Helicobacter Pylori. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1462–1470. 11.
70. Buckles DC, Sarosiek I, Mcmillin C, Et al. Delayed Gastric Emptying In Gastroesophageal Reflux Disease: Reassessment With New Methods And Symptomatic Correlations. *Am J Med Sci* 2004;327:1–4.
71. Fletcher J, Wirz A, Young J, Et al. Unbuffered Highly Acidic Gastric Juice Exists At The Gastroesophageal Junction After A Meal. *Gastroenterology* 2001;121:775–783.
72. Kusano M, Hosaka H, Moki H, Et al. Cascade Stomach Is Associated With Upper Gastrointestinal Symptoms: A Population-Based Study. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24:451–455, E214.
73. Mittal RK, Balaban DH. The Esophagogastric Junction. *N Engl J Med* 1997;336:924–932.
74. Dent J, Dodds WJ, Friedman RH, Et al. Mechanism Of Gastroesophageal Reflux In Recumbent Asymptomatic Human Subjects. *J Clin Invest* 1980;65:256–267.

75. Goyal RK, Rattan S. Nature Of The Vagal Inhibitory Innervation To The Lower Esophageal Sphincter. *J Clin Invest* 1975;55:1119–1126.
76. Holloway RH, Penagini R, Ireland AC. Criteria For Objective Definition Of Transient Lower Esophageal Sphincter Relaxation. *Am J Physiol* 1995;268:G128–G133.
77. Mittal RK, Holloway RH, Penagini R. Transient Lower Esophageal Sphincter Relaxation. *Gastroenterology* 1995;109:601–610.
78. Roman S, Holloway R, Keller J. Validation Of Criteria For The Definition Of Transient Lower Esophageal Sphincter Relaxations Using High-Resolution Manometry. *Neurogastroenterol Motil* 2017;29(2).
79. Mittal RK, Karstens A, Leslie E, Babaei A. Ambulatory High-Resolution Manometry, Lower Esophageal Sphincter Lift And Transient Lower Esophageal Sphincter Relaxation. *Neurogastroenterol Motil* 2012;24:40–46.
80. Altan E, Blondeau K, Pauwels A. Evolving Pharmacological Approaches In Gastroesophageal Reflux Disease. *Expert Opin Emerg Drugs* 2012;17:347–359.
81. Van Herwaarden MA, Samsom M, Smout AJ. Excess Gastroesophageal Reflux In Patients With Hiatus Hernia Is Caused By Mechanisms Other Than Transient LES Relaxations. *Gastroenterology* 2000;119:1439–1446.
82. Lin S, Ke M, Xu J, Et al. Impaired Esophageal Emptying In Reflux Disease. *Am J Gastroenterol* 1994;89:1003–1006.
83. Sloan S, Rademaker AW, Kahrilas PJ. Determinants Of Gastroesophageal Junction Incompetence: Hiatal Hernia, Lower Esophageal Sphincter, Or Both? *Ann Intern Med* 1992;117:977–982.
84. Dent J, Dodds WJ, Hogan WJ, Et al. Factors That Influence Induction Of Gastroesophageal Reflux In Normal Human Subjects. *Dig Dis Sci* 1988;33:270–275.
85. Gillen P, Keeling P, Byrne PJ. Barrett's Oesophagus: Ph Profile. *Br J Surg* 1987;74:774–776.

86. Karvelis KC, Drane WE, Johnson DA. Barrett Esophagus: Decreased Esophageal Clearance Shown By Radionuclide Esophageal Scintigraphy. *Radiology* 1987; 162:97–99.
87. Frazzoni M, Savarino E, De Bortoli N. Analyses Of The Post-Reflux Swallow-Induced Peristaltic Wave Index And Nocturnal Baseline Impedance Parameters Increase The Diagnostic Yield Of Impedance-Ph Monitoring Of Patients With Reflux Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:40–46.
88. Frazzoni L, Frazzoni M, De Bortoli N. Postreflux Swallow-Induced Peristaltic Wave Index And Nocturnal Baseline Impedance Can Link IBP-Responsive Heartburn To Reflux Better Than Acid Exposure Time. *Neurogastroenterol Motil* 2017;29(11).
89. Han BA, Sodhi JS, Zargar SA. Effect Of Bed Head Elevation During Sleep In Symptomatic Patients Of Nocturnal Gastroesophageal Reflux. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27:1078–1082.
90. Singh P, Adamopoulos A, Taylor RH. Oesophageal Motor Function Before And After Healing Of Oesophagitis. *Gut* 1992;33:1590–1596.
91. Kahrilas PJ, Dodds WJ, Hogan WJ. Esophageal Peristaltic Dysfunction In Peptic Esophagitis. *Gastroenterology* 1986;91:897–904.
92. Leite LP, Johnston BT, Barrett J, Et al. Ineffective Esophageal Motility (MEI): The Primary Finding In Patients With Nonspecific Esophageal Motility Disorder. *Dig Dis Sci* 1997;42:1859–1865.
93. Ribolsi M, Balestrieri P, Emerenziani S, Et al. Weak Peristalsis With Large Breaks Is Associated With Higher Acid Exposure And Delayed Reflux Clearance In The Supine Position In GERD Patients. *Am J Gastroenterol* 2014; 109:46–51.
94. Helm JF, Dodds WJ, Pelc LR, Et al. Effect Of Esophageal Emptying And Saliva On Clearance Of Acid From The Esophagus. *N Engl J Med* 1984;310:284–288.

95. Korsten MA, Rosman AS, Fishbein S, Et al. Chronic Xerostomia Increases Esophageal Acid Exposure And Is Associated With Esophageal Injury. *Am J Med* 1991; 90:701–706.
96. Scarpellini E, Ang D, Pauwels A, Et al. Management Of Refractory Typical GERD Symptoms. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016;13:281–294.
97. Koek GH, Tack J, Sifrim D, Et al. The Role Of Acid And Duodenal Gastroesophageal Reflux In Symptomatic GERD. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2033–2040.
98. Bredenoord AJ, Weusten BL, Curvers WL, Et al. Determinants Of Perception Of Heartburn And Regurgitation. *Gut* 2006;55:313–318.
99. Ang D, Sifrim D, Tack J. A Mechanism Of Heartburn. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2008;5:383–392.
100. Tack J. Is There A Unifying Role For Visceral Hypersensitivity And Irritable Bowel Syndrome In Non-Erosive Reflux Disease? *Digestion* 2008;78(Suppl 1):42–45.
101. Trimble KC, Pryde A, Heading RC. Lowered Esophageal Thresholds In Patients With Symptomatic But Not Excess Gastro-Esophageal Reflux: Evidence For A Spectrum Of Visceral Sensitivity In GERD. *Gut* 1995;37:7–12.
102. Byrne PJ, Mulligan ED, O’Riordan J, Et al. Impaired Visceral Sensitivity To Acid Reflux In Patients With Barrett’s Esophagus. The Role Of Esophageal Motility. *Dis Esophagus* 2003;16:199–203.
103. Patel S, Rao S. Biomechanical And Sensory Parameters Of The Human Esophagus At Four Levels. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 1998;275:G187–G191.
104. Cicala M, Emerenziani S, Caviglia R, Et al. Intraoesophageal Distribution And Perception Of Acid Reflux In Patients With Non-Erosive Gastro-Oesophageal Reflux Disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:605–613.

105. Reddy H, Staahl C, Arendt-Nielsen L, Et al. Sensory And Biomechanical Properties Of The Esophagus In Non-Erosive Reflux Disease. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42:432–440.
106. Hobson AR, Furlong PL, Aziz Q. Oesophageal Afferent Pathway Sensitivity In Non-Erosive Reflux Disease. *Neurogastroenterol Motil* 2008;20:877–883.
107. Boecxstaens V, Pauwels A, Blondeau K, Oustamanolakis P, Altan E, Boeckxstaens GE. Refractory GERD patients display increased visceral hypersensitivity for thermal, chemical and mechanical esophageal stimulation. *Gastroenterology*. 2013;144(5):S-936.
108. an Oudenhove L, Demyttenaere K, Tack J, Aziz Q. Central nervous system involvement in functional gastrointestinal disorders. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2004;18(4):663–80.
109. Knowles CH, Aziz Q. Visceral Hypersensitivity In Non-Erosive Reflux Disease. *Gut* 2008;57:674–683.
110. Barlow WJ, Orlando RC. The Pathogenesis Of Heartburn In Nonerosive Reflux Disease: A Unifying Hypothesis. *Gastroenterology* 2005;128:771–778.
111. Farré R, Blondeau K, Clement D, Vicario M, Cardozo L, Vieth M. Evaluation of oesophageal mucosa integrity by the intraluminal impedance technique. *Gut*. 2011;60(7):885–92.
112. Frazzoni M, de Bortoli N, Frazzoni L, Furnari M, Martinucci I, Tolone S. Impairment of chemical clearance and mucosal integrity distinguishes hypersensitive esophagus from functional heartburn. *J Gastroenterol*. 2017;52(4):444–51.
113. Ates F, Yuksel ES, Higginbotham T, Et al. Mucosal Impedance Discriminates GERD From Non-GERD Conditions. *Gastroenterology* 2015;148:334–343.
114. Martinucci I, De Bortoli N, Savarino E, Et al. Esophageal Baseline Impedance Levels In Patients With Pathophysiological Characteristics Of Functional Heartburn. *Neurogastroenterol Motil* 2014;26:546–555.

115. De Bortoli N, Martinucci I, Savarino E, Tutuian R, Frazzoni M, Piaggi P,. Association between baseline impedance values and response proton pump inhibitors in patients with heartburn. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(6):1082-8.e1.
116. Sifrim D, Mittal R, Fass R, Et al. Review Article: Acidity And Volume Of The Refluxate In The Genesis Of Gastro-Oesophageal Reflux Disease Symptoms. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:1003–1017.
117. Matthews PJ, Aziz Q, Facer P, Davis JB, Thompson DG, Anand P. Increased capsaicin receptor TRPV1 nerve fibres in the inflamed human oesophagus. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2004;16(9):897–902.
118. Kandulski A, Wex T, Mönkemüller K, Et al. Proteinaseactivated Receptor-2 In The Pathogenesis Of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol* 2010; 105:1934–1943.
119. Gyawali CP, Kahrilas PJ, Savarino E, Zerbib F, Mion F, Smout AJPM. Modern diagnosis of GERD: The Lyon consensus. *Gut*. 2018;67(7):1351–62.
120. Boeckxstaens GE, Smout A. Systematic Review: Role Of Acid, Weakly Acidic And Weakly Alkaline Reflux In Gastro-Oesophageal Reflux Disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:334–43.
121. Kahrilas PJ, Lin S, Chen J. The Effect Of Hiatus Hernia On Gastro-Oesophageal Junction Pressure. *Gut* 1999;44:476–482.
122. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines For The Diagnosis And Management Of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol* 2013;108:308-328.
123. Lacima Vidal G, Mínguez Pérez M, Serra Pueyo J, Accarino Garaventa A. *Tratado De Neurogastroenterología Y Motilidad Digestiva*. 3.^a Ed. Editorial Panamericana; 2014.
124. High-Resolution Esophageal Manometry: Interpretation In Clinical Practice Rena Yadlapati, MD. *Curr Opin Gastroenterol*. 2017 July ; 33(4): 301–309).

125. Hani A, Bernal W, Leguizamo AM, Zuluaga C, Vargas R, Vergara H. How To Perform High Resolution Esophageal Manometry And How To Interpret It Using Chicago 3.0. *Rev Colomb Gastroenterol* 2017;32:(4).
126. Kahrilas PJ. Clinical practice. Gastroesophageal reflux disease. *N Engl J Med*. 2008;359(16):1700–7.
127. Sandhu DS, Fass R. Current trends in the management of gastroesophageal reflux disease. *Gut Liver*. 2018;12(1):7–16.
128. Savarino E, de Bortoli N, De Cassan C, Della Coletta M, Bartolo O, Furnari M, et al. The natural history of gastro-esophageal reflux disease: a comprehensive review: Natural history of GERD. *Dis Esophagus*. 2017;30(2):1–9.
129. Manzini JL. Declaración de Helsinki: principios éticos para la investigación médica sobre sujetos humanos. *Acta Bioethica* 2015; VI (2): 321.
130. International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects. Prepared by the Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) in collaboration with the World Health Organization (WHO). Genova, 2017.
131. Rogers BD, Rengarajan A, Mauro A, Ghisa M, De Bortoli N, Cicala M, et al. Fragmented and failed swallows on esophageal high-resolution manometry associate with abnormal reflux burden better than weak swallows. *Neurogastroenterol Motil*. 2020;32(2).
132. Reddy CA, Patel A, Gyawali CP. Impact of symptom burden and health-related quality of life (HRQOL) on esophageal motor diagnoses. *Neurogastroenterol Motil [Internet]*. 2017;29(4).
133. Pandolfino JE, Kim H, Ghosh SK, et al. High-resolution manometry of the EGJ: an analysis of crural diaphragm function in GERD. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(5):1056- 63.
134. Fuchs K-H, Maximillian Freys S, DeMeester TR. Transient lower esophageal sphincter relaxations and mechanical incompetence of the

- lower esophageal sphincter – is there a relationship? J Surg Res [Internet]. 2020;03(03)
135. Tang Y, Huang J, Zhu Y, Qian A, Xu B, Yao W. Comparison of esophageal motility in gastroesophageal reflux disease with and without globus sensation. Rev Esp Enferm Dig [Internet]. 2017;109
136. Greilsamer T, de Montrichard M, Bruley des Varannes S, Jacobi D, Guillouche M, Regenet N, et al. Hypotonic low esophageal sphincter is not predictive of gastroesophageal reflux disease after sleeve gastrectomy. Obes Surg. 2020;30(4):1468–72.

XIII. ANEXOS

XIII.1. Cronograma

Variables	Tiempo: 2020-2021		
Selección del tema	2020	Agosto	
		Septiembre	
Octubre			
Noviembre			
Diciembre			
Búsqueda de referencias	2021	Enero	
Elaboración del anteproyecto		Febrero	
Sometimiento y aprobación		Marzo	
Llenado de Instrumento de recolección de datos			Abril
Tabulación y análisis de la información			Mayo
Redacción del informe			Junio
Revisión del informe			Julio
Encuadernación			
Presentación			

XIII.3. Costos y recursos

XIII.3.1. Humanos			
<ul style="list-style-type: none"> • 1 sustentante • 1 asesor (metodológico y clínico) • Personal médico calificado en número de cuatro • Personas que participaron en el estudio 			
XIII.3.2. Equipos y materiales	Cantidad	Precio	Total
Papel bond 20 (8 1/2 x 11)	2 resmas	150.00	300.00
Papel Mistique	1 resmas	180.00	540.00
Lápices	2 unidades	3.00	36.00
Borras	2 unidades	4.00	24.00
Bolígrafos	2 unidades	3.00	36.00
Sacapuntas	2 unidades	3.00	18.00
XIII.3.3. Información			
Adquisición de libros			
Revistas			
Otros documentos			
Referencias bibliográficas (ver listado de referencias)			
XIII.3.4. Económicos*			
Papelería (copias)	1190 copias	1.00	1190.00
Encuadernación	4 informes	80.00	320.00
Empastados	4 ejemplares	1500.00	6,000.00
Transporte			5,000.00
Inscripción al curso			35,000.00
Inscripción de la tesis			
			Total \$48,464.00

*Los costos totales de la investigación fueron cubiertos por el sustentante.

XIII.4. Evaluación

Sustentante

Dra. Kayla Stephania de la Cruz Almonte

Asesores

Rubén Darío Pimentel
(Metodológico)

Dra. Eliam Rivas
(Clínico)

Jurado

Dr. Jorge Rafael Albuquerque

Dr. Aldo Crespo

Dra. Keyla Villa

Autoridades

Dra. Liliana Jiménez
Coordinadora Residencia

Dr. Sócrates Bautista
Jefe Departamento

Dra. Julia Rodríguez

Jefe de Enseñanza

Dra. Claridania Rodríguez
Coordinadora Unidad de Posgrado
Salud
Residencias médicas

Dr. William Duke
Decano Facultad de Ciencias de la

Fecha de presentación _____

Calificación _____