

# American Gastroenterological Association Institute Medical Position Statement on the Use of Endoscopic Therapy for Gastroesophageal Reflux Disease

Gary W. Falk,\* M. Brian Fennerty,\*\* Richard I. Rothstein\*\*\*

\* Department of Gastroenterology and Hepatology. Center for Swallowing and Esophageal Disorders. Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio. \*\* Division of Gastroenterology and Hepatology. Oregon Health and Science University. Portland, Oregon. \*\*\* Section of Gastroenterology and Hepatology. Dartmouth Medical School. Lebanon, New Hampshire.

Correspondencia: Chair, Clinical Practice and Economics Committee, AGA Institute National Office, c/o Membership Department, 4930 Del Ray Avenue, Bethesda, Maryland 20814. Fax: (301) 654-5920.

## Revisión técnica del Instituto de la Asociación Americana de Gastroenterología en el uso de terapia endoscópica para la enfer- medad por reflujo gastroesofágico<sup>†</sup>

Abreviaturas utilizadas en este trabajo:

**IC:** intervalo de confianza; **DMSO:** dimetil sulfóxido; **FDA:** Administración de Alimentos y Fármacos; **EVOH:** copolímero de etileno vinil alcohol; **ERGE:** enfermedad por reflujo gastroesofágico; **ERGE-HRQL:** cuestionario de calidad de vida relacionado a la salud en reflujo gastroesofágico; **IQR:** rango intercuartila; **IBPs:** inhibidores de bomba de protones; **SF-36:** Encuesta de Salud compacta-36; **QOLRAD:** calificaciones de encuesta específica de calidad de vida en enfermedad por eflujo gastroesofágico.

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) es un problema clínico común. La prevalencia de ERGE se estimó recientemente en 19 millones de casos por año en los Estados Unidos, con un costo total de cuidados asociado de \$9.8 billones.<sup>1</sup> El componente más importante del costo de los cuidados de estos pacientes es el costo de los fármacos, estimado en \$5.8 billones. El reflujo gastroesofágico se presenta cuando la barrera normal antirreflujo entre el estómago y el esófago se altera, ya sea de manera transitoria o permanente. Los síntomas se desarrollan cuando los factores ofensivos en el contenido gastroduodenal, los cuales incluyen ácido, ácidos biliares y tripsina, superan varias líneas de defensa esofágicas. Mientras más componentes de los mecanismos de defensa esofágicos se alteren, la severidad del reflujo se incrementará. En centros de tercer nivel se estima que aproximadamente 50% de los pacientes con síntomas típicos de reflujo tienen esofagitis erosiva,

mientras que la enfermedad por reflujo no erosiva se encuentra en aproximadamente 50 a 70% de los pacientes en prácticas comunitarias.<sup>2</sup> A pesar del hecho de que la ERGE es una enfermedad raramente fatal, pueden presentarse complicaciones de la ERGE como estenosis esofágicas, esófago de Barrett y adenocarcinoma esofágico. Además, la ERGE es un padecimiento crónico que altera la calidad de vida y la productividad laboral. Por lo tanto, el manejo terapéutico óptimo para esta enfermedad es importante. Los objetivos de tratamiento en ERGE es el alivio de los síntomas, curar la esofagitis si está presente, prevenir la recurrencia de los síntomas y prevenir las complicaciones. Los medicamentos antisecretores y la terapia quirúrgica disminuyen los síntomas y mejoran la calidad de vida en ERGE. Los inhibidores de la bomba de protones (IBPs) son superiores a los antagonistas a receptores H<sub>2</sub> para el alivio de los síntomas, curación de esofagitis erosiva y en el tratamiento a

---

<sup>†</sup>Traducción del artículo publicado en *Gastroenterology* 2006; 131: 1313-1314. Bajo autorización expresa de la American Gastroenterological Association ELSEVIER Inc.

Copyright Elsevier, American Gastroenterological Association.

Esta revisión de la literatura y las recomendaciones fueron preparadas para el Comité de Economía y Práctica Clínica del Instituto de la AGA. El documento fue aprobado por el Comité en junio 20, 2006, y por la Junta de Gobierno del Instituto de la AGA en julio 22, 2006.

largo plazo de la esofagitis para la prevención de la recurrencia endoscópica y sintomática.<sup>3,4</sup> Existe un número de preocupaciones en relación con la seguridad y la terapia a largo plazo con IBPs, que incluyen a la atrofia de la mucosa gástrica (especialmente en pacientes infectados por *Helicobacter pylori*), la aparición de pólipos de glándulas fúndicas y neumonía.<sup>5</sup> La cirugía anti-reflujo, en manos experimentadas, también posee excelentes resultados a corto plazo en cuanto al alivio de los síntomas.<sup>6</sup> Sin embargo, permanecen las preocupaciones acerca de los eventos adversos posquirúrgicos y la durabilidad del procedimiento.<sup>7</sup> Existen actualmente una variedad de técnicas endoscópicas disponibles o bajo investigación para el tratamiento de los pacientes con ERGE como alternativas a la terapia antisecretora o a la cirugía antirreflujo. El atractivo de este acercamiento es el proveer una opción para los pacientes que prefieran terapia no-farmacológica, pero que quieran evitar la cirugía antirreflujo. Una técnica endoscópica antirreflujo ideal deberá ser efectiva, segura y fácil de aplicar, siendo disponible para la mayoría de los endoscopistas. Las técnicas actuales son menos invasivas que la cirugía antirreflujo, no requieren hospitalización, e incluyen la liberación de energía por radiofrecuencia en la unión esofagogástrica, inyección o implante de agentes en el cardias o esófago distal, y el repliegue mediante sutura del estómago proximal. Cada una de estas técnicas endoscópicas antirreflujo está diseñada para alterar la anatomía o fisiología de la unión gastroesofágica para disminuir el reflujo gastroesofágico. Esta revisión sistemática de todos los dispositivos endoscópicos actuales antirreflujo (o que se esperaba que se volvieran disponibles) está destinada a evaluar el campo como un todo e identificar lo que se conoce actualmente en relación con los tratamientos endoscópicos antirreflujo, así como áreas con información insuficiente.

### ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Realizamos una revisión sistemática de la literatura para todos los artículos en inglés relacionados con terapia endoscópica para la ERGE en adultos, publicados entre 1996 y agosto del 2005. Los términos de búsqueda incluyeron los siguientes: endoscopia, sistema digestivo y reflujo gastroesofágico experimental; tratamiento para el reflujo gastroesofágico y endoscopia; Medtronic, Bard, BostonScientific, Ethicon, Stretta, Gatekeeper, Enteryx, EndoCinch, In-scope, Curon, y NDO. Las búsquedas se combinaron en diferente orden para identificar todos los

manuscritos relevantes. Las bases de datos utilizadas incluyeron MEDLINE, EMBASE, the Cochrane Database of Systematic Reviews and Central Registry of Controlled Trials, the American College of Physicians Journal Club, DARE y CCTR. La base de datos MAUDE de la Administración de Alimentos y Fármacos (FDA's) (<http://www.fda.gov>) fue utilizada desde el 2000 hasta el 2005 para los eventos adversos reportados con cada una de las técnicas descritas en el siguiente texto. Posterior a la amplia búsqueda original, excluimos los artículos no escritos en inglés y donde la revisión inicial del título y el resumen no mostraron que el artículo fuese relevante. Las referencias adicionales se obtuvieron de las bibliografías de los artículos seleccionados. Sólo los artículos en extenso fueron considerados. Los artículos publicados en resumen fueron excluidos con excepción de resúmenes de estudios controlados aleatorizados de la Semana de Enfermedades Digestivas o de los congresos anuales del American College of Gastroenterology desde 1999.

### ENERGÍA POR RADIOFRECUENCIA

La liberación de energía de radiofrecuencia controlada por temperatura se ha utilizado previamente para una variedad de condiciones médicas como hipertrofia prostática benigna, arritmias cardíacas y ablación tumoral. Los dispositivos de radiofrecuencia monopolar, como el procedimiento Stretta, utilizan un electrodo activo y un electrodo dispersivo (tierra). La corriente de radiofrecuencia fluye del electrodo activo al tejido adyacente, causando calentamiento de las moléculas de agua del tejido.<sup>8</sup> En el procedimiento Stretta, la energía de radiofrecuencia se libera de manera controlada con un monitoreo constante de la temperatura del tejido hasta llegar a una temperatura de 85 °C. Una vez que el tejido se calienta hasta 65 °C, ocurre contracción de colágena, lo cual resultará en acortamiento del tejido.<sup>8</sup>

#### Técnica

La liberación de energía por radiofrecuencia requiere de un catéter de un solo uso y un generador de energía por radiofrecuencia (Stretta System; Curon Medical, Inc, Sunnyvale, CA). El generador de radiofrecuencia contiene un canal por aguja para un total de cuatro canales, una bomba de irrigación, y un sistema de retroalimentación de control de temperatura para mantener una temperatura de 85 °C en la capa muscular cuando las agujas se despliegan. El generador libera ondas uniformes de

energía pura a los siguientes parámetros: 465 kHz, 2-5 c/canal, y 80-V máximo a 100-800  $\Omega$ .<sup>8</sup> Cuando el catéter se posiciona y las agujas se despliegan, la energía de radiofrecuencia se libera en cada electrodo para obtener una temperatura de 85 °C, mientras que la irrigación a través del catéter mantiene la temperatura de la mucosa a < 50 °C.<sup>8</sup> Si la temperatura en la base de la aguja excede los 50 °C, la punta excede 100 °C, o la impedancia excede 1,000  $\Omega$ , el generador automáticamente apagará esa aguja.<sup>9</sup> El catéter de un solo uso consiste de un ensamble de canasta-balón que se infla a un máximo de 3 cm de diámetro, una guía de punta suave, y cuatro electrodos de liberación cubiertos posicionados de manera radial a incrementos de 90° alrededor del balón, succión e irrigación.<sup>8-10</sup> Cada una de las cuatro agujas (25 gauge, 5.5 mm de largo) está hecha de nickel-titanio y poseen una termocúpula (termómetro eléctrico) en la punta y en la base.

El procedimiento se realiza de manera típica utilizando sedación consciente estándar. Sin embargo, las dosis de meperidina o midazolam son generalmente el doble o mayores que aquéllas utilizadas para colonoscopia o ultrasonido endoscópico.<sup>11</sup> La necesidad de anestesia general también se ha reportado en un subgrupo de pacientes.<sup>12</sup> Antes de desplegar el catéter, se realiza endoscopia alta para determinar la situación de la unión escamocolumnar. Se pasa una guía hacia el duodeno y se retira el endoscopio. El catéter se inserta vía oral sobre la guía hacia el estómago y posteriormente se posiciona, seguido de la conexión a las líneas de succión e irrigación. Existe una gran variabilidad en los estudios publicados en cuanto al posicionamiento de los catéteres y la técnica no ha sido estandarizada de estudio a estudio. Típicamente, el catéter se posiciona inicialmente 1-2 cm proximal a la línea Z determinada mediante endoscopia seguido de la extracción de la guía. El balón del catéter se infla a una presión de 2.5 psi y las agujas se despliegan. La energía de radiofrecuencia se libera por 90-120 segundos, calentando el tejido del músculo liso; las agujas entonces se retraen y el balón se desinfla. El proceso se repite en el mismo sitio después de rotar el catéter 45°. Posterior a la creación de estas ocho lesiones, se deben crear otras ocho lesiones de idéntica forma a intervalos de 0.5 cm avanzando hasta 1 cm por debajo de la línea Z. Los estudios publicados extienden las lesiones a cualquier sitio desde 1 a 2 cm por debajo de la línea Z. Algunos estudios también crean lesiones en el cardias al pasar los componentes hacia el estómago, inflando el balón aproximadamente 25 mL, y traccionando el balón hacia atrás sobre la impresión diafragmática

para el primer grupo de lesiones y a 22 mL para el segundo grupo de lesiones. Para las lesiones del cardias, las agujas se despliegan nuevamente, seguidas de la creación de dos grupos adicionales de lesiones al rotar el catéter 45° a la derecha y nuevamente a la izquierda. Un segundo grupo de lesiones cardiales se crea de idéntica manera.<sup>9</sup> La duración publicada del procedimiento varía de 46 a 69 minutos.<sup>11-16</sup>

### Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de ablación por radiofrecuencia ha sido estudiado de una manera más amplia que cualquiera de las otras técnicas endoscópicas. Se cree que la liberación de energía por radiofrecuencia ejerce su efecto mediante dos mecanismos posibles: formación de tejido de cicatrización en la unión esófago-gástrica o neurólisis en esa misma región.<sup>17</sup> Los datos histológicos sobre el efecto de ablación por radiofrecuencia se encuentran disponibles de dos modelos animales. En un modelo porcino, la energía por radiofrecuencia se liberó al doble de la duración recomendada en humanos (180 segundos) a 10 cerdos en múltiples sitios desde 2 cm por arriba hasta 2 cm por debajo de la unión esófago-gástrica determinada mediante endoscopia.<sup>18</sup> No se identificaron lesiones mucosas inmediatas. Sin embargo, la revisión histopatológica de las muestras reveló daño muscular circular focal dos horas posterior a la liberación de energía, pero sin daño aparente al nervio vago. A las ocho semanas de tratamiento, los estudios histológicos revelaron una apariencia muscular normal, pero deposición de colágena focal ocasional en el músculo liso circular. En un modelo canino, el tratamiento intenso caracterizado por 12 lesiones en cada nivel desde 5 mm proximal hasta 1.5 cm distal a la unión esófago-gástrica resultó en un engrosamiento considerable de la *muscularis propria* acompañado de fibrosis en la capa muscular al compararse con animales control.<sup>19</sup> El grosor de la pared del cardias se incrementó en 63% al compararse con perros control tres meses después del tratamiento. No existe información histológica disponible sobre el efecto de la ablación por radiofrecuencia en la unión esófago-gástrica en estudios humanos. Sin embargo, el grosor de la pared en siete pacientes, determinado por ultrasonografía endoscópica, no presentó cambios seis meses después de el tratamiento.<sup>15</sup> Ninguna de estas observaciones parece traducirse a un efecto consistente en la presión basal del esfínter esofágico inferior (EEI) en animales o humanos.<sup>17</sup> En el modelo porcino descrito previamente, 20 cerdos fueron estudiados pos-

terior a debilitamiento farmacológico del LES con inyección de toxina botulínica.<sup>18</sup> Una semana después de la inyección de toxina botulínica, 13 animales recibieron tratamiento con energía por radiofrecuencia y siete no fueron tratados. La presión del EEI disminuyó de  $15.4 \pm 4.9$  mm Hg a  $11.8 \pm 5.3$  mm Hg una semana posterior a la inyección de toxina botulínica en el grupo de ablación por radiofrecuencia, pero después se incrementó de manera insignificante a  $14.4 \pm 3.8$  mm Hg ocho semanas posterior a la terapia. En contraste, la presión media del EEI disminuyó desde  $14.0 \pm 3.6$  mm Hg a  $10.3 \pm 3.2$  mm Hg durante el mismo periodo en los animales sin tratamiento. Sin embargo, la diferencia en la presión del EEI entre los dos grupos a las ocho semanas posterior al tratamiento no fue estadísticamente significativa ( $p = 0.079$ ). Dicho estudio también examinó la presión del área gástrica, la cual es, la presión intragástrica asociada con la aparición del fluido de irrigación en el esófago posterior a la irrigación con catéter con solución salina a una velocidad de 100 mL/min hacia el estómago de los animales posterior a la ligadura del píloro. La presión media del área intragástrica fue significativamente mayor en el grupo de tratamiento ( $43.4 \pm 10.7$  mm Hg) comparado con el grupo control ( $24.9 \pm 8.2$  mm Hg) ( $p = 0.0007$ ). Sin embargo, la importancia clínica y fisiológica de este cambio en la presión del área se desconoce.<sup>17</sup> En humanos, no se ha demostrado un incremento en la presión basal del LES.<sup>13-17</sup> El efecto de la ablación por radiofrecuencia en la relajación transitoria del LES ha sido estudiado en animales y humanos. Un estudio en perros por Kim y cols. evaluó el efecto de la liberación de energía por radiofrecuencia en la relajación transitoria del LES en 11 animales antes y tres meses después del tratamiento.<sup>19</sup> La energía fue administrada al cardias gástrico en incrementos de 5 mm iniciando 5 mm por encima y 1.5 cm por debajo de la línea Z. El tratamiento fue intenso, con 12 lesiones realizadas en cada uno de los cinco niveles. El tratamiento disminuyó la frecuencia de la relajación transitoria del EEI en nueve de 11 perros examinados de una media de cuatro por hora (rango intercuartila [IQR], 3-6.8) a tres por hora (IQR, 2-3) ( $p = 0.004$ ) sin cambio en la presión basal del EEI. Asimismo, esto se acompañó por una disminución en el índice de eventos de reflujo. En humanos, la relajación transitoria del EEI ha sido estudiada a fondo por dos investigadores. DiBaise y cols. no encontraron un cambio significativo de la línea basal hasta los seis meses en la relajación transitoria del EEI en ayuno o en la relajación transitoria del EEI inducida por la distensión gástrica en 18 pacientes.<sup>15</sup> La integridad de la función vagal

eferente, medida por la respuesta de función pancreática a una alimentación simulada, fue normal en ocho pacientes estudiados.<sup>15</sup> En contraste, Tam y cols. demostraron una reducción de 24% en el índice de relajación transitoria del EEI de una media de 6.8 por hora (IQR, 5.7-8.1) a 5.2 por hora (IQR, 4.2-5.8) ( $p < 0.01$ ) durante el periodo de monitoreo posprandial de tres horas en 20 pacientes seis meses posterior a la ablación por radiofrecuencia.<sup>20</sup> Debe notarse que su técnica de ablación por radiofrecuencia fue nuevamente intensa: dos grupos de lesiones fueron creados cada 0.5 cm desde 1.5 cm por encima a 1.5 cm por debajo de la unión escamocolumnar, y un grupo adicional de seis lesiones se creó en el cardias gástrico. Por lo tanto, ¿cuál es el mecanismo de acción de la ablación por radiofrecuencia en la frecuencia de la relajación transitoria del EEI? Se ha hipotetizado que esta técnica puede disminuir la relajación transitoria del EEI, ya sea por interferencia directa de la señal nerviosa aferente al cerebro o por ablación de mecanorreceptores en el cardias.<sup>20</sup> Además, la ablación por radiofrecuencia puede alterar la mecánica del cardias gástrico debido a inducción de fibrosis y contracción, por lo que resulta en menos distensión y por lo tanto disminuyendo el estímulo para la relajación transitoria del EEI.<sup>20</sup>

### Resultados clínicos

**Encuestas.** Se obtuvo una encuesta multicéntrica de 558 pacientes que fueron sometidos a ablación por radiofrecuencia con un seguimiento promedio de ocho meses postratamiento tanto en centros académicos como comunitarios.<sup>21</sup> Los sujetos reportaron que el control de los síntomas de ERGE, utilizando una escala visual análoga, fue de 90% posterior a la ablación por radiofrecuencia comparado con 50% en farmacoterapia, y dicho tratamiento resultó en 77% de control de síntomas comparado con 26% basal durante el tratamiento farmacológico. Los medicamentos antiseoretos ya no fueron requeridos por 51% de estos pacientes durante el seguimiento. Este estudio no utilizó una encuesta validada y fue administrado a los pacientes por una enfermera o un médico de cada una de las instituciones participantes.

**Estudios de cohorte.** Triadafilopoulos y cols. describieron los primeros resultados de estudios abiertos en EU de ablación por radiofrecuencia en 47 pacientes después de seis meses.<sup>13</sup> Todos los pacientes estudiados tenían pirosis y/o regurgitación caracterizada por al menos control parcial con medicamentos antiseoretos, tiempo elevado de exposición al ácido, o calificaciones

de DeMeester en monitoreo de pH de 24 horas, esofagitis grado 2 de Hetzel o mayor y hernias hiatales  $\leq 2$  cm. A los seis meses se encontró mejoría significativa en los síntomas de pirosis en el análisis de intención a tratar, el cuestionario de calidad de vida relacionado con la salud en ERGE (GERD-HRQL), y en las calificaciones de la Encuesta de Salud de Formato Corto-36 (SF-36). La terapia antisecretora se eliminó por completo en 70% de los pacientes, y los IBPs se eliminaron por completo en 87%. Además, un menor número de pacientes presentaron esofagitis al seguimiento de manera significativa (25 vs. 8) ( $p = 0.005$ ) y el tiempo promedio de exposición distal al ácido disminuyó desde 11.7% a 4.8% ( $p \leq 0.001$ ). No hubo cambio en la presión del EEI. Este estudio se extendió subsecuentemente a 118 pacientes, con un seguimiento de 12 meses disponible en 94 pacientes.<sup>14</sup> Todos los pacientes estudiados tuvieron criterios de inclusión similares a los descritos previamente. A los 12 meses se siguió observando mejoría significativa en el análisis de intención a tratar en los síntomas de pirosis, calificaciones de GERD-HRQL y SF-36. La terapia antisecretora se eliminó por completo en 40% de los pacientes en contraste con 70% a los seis meses, y los IBPs se eliminaron por completo en 70% de los individuos con tratamiento en contraste con el 87% a los seis meses. Sin embargo, no hubo mayor diferencia significativa en el número de pacientes con esofagitis, y la presión del EEI disminuyó significativamente a los seis meses de seguimiento de un promedio de 15 mm Hg (IQR, 10.8-20.8) a 12.6 mm Hg (IQR, 9-18.5) ( $p = 0.007$ ). El tiempo de exposición promedio al ácido disminuyó significativamente desde 10.2% (IQR, 6.1-14.7) en la línea basal a 6.4% (IQR, 3.7-12.2) a los seis meses ( $p = 0.0001$ ). Es de notar, sin embargo, que el tiempo del límite normal superior de exposición al ácido para este estudio fue 4%. Un análisis post-hoc subsecuente de este estudio encontró que los respondedores a la ablación por radiofrecuencia, medido ya fuera por GERD-HRQL, score de severidad de pirosis, o no uso diario de IBPs, tuvieron una disminución significativa en la exposición al ácido esofágica distal, mientras que los no respondedores no presentaron una disminución significativa en la exposición al ácido.<sup>22</sup> Otros investigadores han reportado varios estudios pequeños en un solo centro. Se encuentra disponible un seguimiento de un año de 20 pacientes por Tam y cols.<sup>20</sup> Los scores GERD-HRQL y SF-36 permanecieron con mejoría significativa en estos pacientes a un año. Esto se acompañó por una disminución significativa en la exposición al ácido esofágica promedio desde 10.6%

(IQR, 7.8-13.0) a 6.3% (IQR, 4.7-10.9) ( $p < 0.05$ ), aunque sólo cuatro de los 19 pacientes estudiados hasta ese punto tenían una exposición normal al ácido. El grupo de Vanderbilt reportó un seguimiento de tres meses en 13 de 25 pacientes y un seguimiento de seis meses en 31 de 41 pacientes tratados.<sup>12,23</sup> Los scores de las encuestas de calidad de vida específicas para ERGE (QOLRAD) y los scores mentales y físicos SF-12 mejoraron de manera significativa en los 13 pacientes con un seguimiento de tres meses y en los 31 pacientes con un seguimiento de seis meses.<sup>12,23</sup> Veinte de 31 pacientes (65%) con un seguimiento de seis meses interrumpieron el tratamiento con IBPs completamente.<sup>12</sup> A los seis meses de la terapia, 18 de 41 pacientes aceptaron ser sometidos a un monitoreo de pH, el cual demostró una mejoría significativa en el tiempo de exposición al ácido de un promedio de  $8.4\% \pm 0.9\%$  antes del tratamiento a  $4.4\% \pm 1.3\%$  ( $p = 0.03$ ) después del tratamiento, pero la presión basal del EEI permaneció sin cambios.

Un estudio de 18 pacientes por DiBaise y cols. demostró una mejoría significativa en el índice de actividad de ERGE y en los scores del GERD-HRQL a los seis meses.<sup>15</sup> Diecisiete de los 18 pacientes pudieron interrumpir todos los medicamentos antisecretores a pesar de no presentar cambio en el tiempo de exposición al ácido al medirse por monitoreo de pH de 24 horas después del tratamiento.

Go y cols. reportaron 50 pacientes que fueron sometidos a ablación por radiofrecuencia.<sup>24</sup> Datos del seguimiento fueron disponibles en 37 pacientes (74%) por un tiempo promedio de 10 meses. Como en los estudios previos, los scores del GERD-HRQL mejoraron de manera significativa. Este estudio también examinó un pequeño subgrupo de 10 pacientes quienes presentaron falla al tratamiento quirúrgico antirreflujo sin mejoría en los scores del GERD-HRQL en dichos pacientes posterior a la ablación por radiofrecuencia. Sin embargo, este estudio no tuvo un poder suficiente para evaluar esta cuestión en el grupo de pacientes con falla quirúrgica.

**Estudios clínicos controlados.** El único estudio clínico controlado, aleatorizado, doble ciego de ablación por radiofrecuencia es el estudio de Corley y cols. reportado en el 2003.<sup>16</sup> En dicho estudio, 64 pacientes con ERGE caracterizado por pirosis o regurgitación de ácido controlado al menos parcialmente con terapia antisecretora, exposición anormal al ácido en pHmetría de 24 horas, hernias hiatales pequeñas ( $\leq 2$  cm), y esofagitis leve (grado II o menor de Hetzel-Dent) fueron aleatorizados a recibir tratamiento activo o ablación por radiofrecuencia simulada. Los pacientes en simulación quie-

nes permanecieron sintomáticos a los seis meses tuvieron la opción de cambiarse a la terapia activa abierta. A los cinco meses, el brazo activo fue superior al tratamiento simulado para todos los objetivos primarios: score promedio de pirosis por una escala de Likert de seis puntos (-1.6 [95% intervalo de confianza [IC], -1.1 a -2.2] vs. -0.6 [95% IC, -0.1 a -1.2]) ( $p = 0.01$ ), el score promedio de ERGE HRQL (-13 [95% IC, -9 a -17] vs. -3 [95% IC, -8 a 2]) ( $p = 0.003$ ), y el score físico promedio del SF-36 (7 [95% IC, 3 a 12] vs. 1 [95% IC, -3 a 6]) ( $p = 0.05$ ). Sin embargo, no hubo diferencia entre los brazos de tratamiento para alguno de los objetivos secundarios de evaluación: uso diario de IBPs, pH de 24 horas, o grado de esofagitis. Los resultados de una revisión sistemática de los estudios publicados de ablación por radiofrecuencia para el tratamiento de ERGE se resumen en el *cuadro 1*.

## Seguridad

**Eventos adversos en estudios clínicos.** Se han descrito algunos eventos adversos posteriores a la ablación

por radiofrecuencia, desde menores y autolimitados hasta muerte. El evento adverso más común ha sido dolor torácico en 1.7 a 100% de los sujetos. En la serie más grande reportada en EUA, el estudio multicéntrico abierto, el índice de complicaciones fue de 8.6% (fiebre en dos, daño mucoso superficial en tres, dolor torácico en dos, disfagia transitoria en uno, y sedación relacionada con hipotensión en uno).<sup>14</sup> Otros eventos adversos poco comunes reportados en los estudios clínicos incluyen náusea, vómito, hemorragia, y dolor abdominal). Se reportó inflamación mediastinal en un estudio,<sup>20</sup> así como un caso autolimitado de gastroparesia.<sup>11</sup>

**Reportes de caso.** No existen reportes de casos publicados de eventos adversos.

**Base de datos de eventos adversos de la FDA MAUDE.** La base de datos de eventos adversos de la FDA MAUDE fue revisada en agosto 30, 2005 (<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfMAUDE/search.cfm>). Se reportaron un total de 26 eventos adversos entre 2000 y 2004. Es de notar que el número de reportes ha disminuido de un pico de 12 en 2000 a uno en 2004. Sin embargo, debe notarse que este siste-

### CUADRO 1

REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LOS ESTUDIOS PUBLICADOS EN ABLACIÓN POR RADIOFRECUENCIA PARA EL TRATAMIENTO DE ERGE

Autor (no. Referencia) año	Intervención	Diseño del estudio	No. de sujetos	Duración del estudio (meses)	Evaluación de la respuesta	Resultados	Comentarios
Richards y cols., <sup>23</sup> 2001	ARF	Cohorte un centro hospitalario	25	3	GERD QOLRAD (promedio)	3.5 ± 0.4 5.5 ± 0.5	<b>p &lt; 0.001</b>
					SF-12 físico (promedio)	23.7 ± 3.0	<b>p &lt; 0.008</b>
					SF-12 mental (promedio)	31 ± 3.4	
						40.5 ± 2.9 47.7 ± 3.2	<b>p &lt; 0.017</b>
							<b>Sólo 13 pacientes disponibles para 3 meses de seguimiento</b>
Triadafilopoulos y cols., <sup>13</sup> 2001	ARF	Cohorte multicéntrico	47	6	Score de pirosis (promedio)	4 → 1	<b>p ≤ 0.0001</b>
					GERD-HRQL (promedio)	26 → 7	<b>p &lt; 0.001</b>

					SF-36 (mental) (promedio)	46.2 → 55.5	<b>p = 0.01</b>
					Uso de fármacos	100% → 30%	<b>p ≤ 0.001</b>
					pHmetría 24 hrs (promedio) (% tiempo < 4)	11.7% → 4.8%	<b>p ≤ 0.0001</b>
					Manometría	No diferencia	
					Esofagitis	53% → 17%	<b>p &lt; 0.005</b>
Triadafilopoulos y cols., <sup>14</sup> 2002	ARF	Cohorte multicéntrico	118	12	Score de Piroxis (promedio)	4 → 1	<b>p ≤ 0.0001</b>
					GERD-HRQL (promedio)	27 → 9	<b>p ≤ 0.0001</b>
					SF-36 (mental) (promedio)	40.9 → 53.1	<b>p ≤ 0.0001</b>
					Uso de fármacos	100% → 60%	
					pHmetría 24 hrs (promedio) (% tiempo < 4)	10.2% → 6.4%	p = 0.0001 (datos de seis meses)
					Manometría	No diferencia	
					Esofagitis	31% → 25%	No significativa
Di Baise y cols., <sup>15</sup> 2002	ARF	Cohorte un solo centro hospitalario	18	6	<b>Índice de actividad ERGE (promedio)</b>	112.5 → 81.0	p < 0.0001
					<b>ERGE-HRQL (promedio)</b>	21.5 → 11.0	p < 0.0001
					<b>SFR-36 (promedio)</b>	<b>Sin cambio</b>	
					Uso de medicamentos	100% → 6%	
					pHmetría 24 hrs (% tiempo pH < 4)	9.5% → 6.2%	<b>No significativo</b>
					Manometría	No diferencia	
					Esofagitis	No diferencia	
Wolfsen y Richards, <sup>21</sup> 2002	ARF	Encuesta Multicéntrico	558	8 (promedio)	Control basal de síntomas de ERGE en tratamiento vs. posterior a ARF por escala visual análoga	50% → 90%	<b>p &lt; 0.0001</b>
					Control satisfactorio de síntomas basal en tratamiento vs. posterior a ARF	26% → 77%	<b>No pruebas estadísticas</b>
					Terapia antisecretora	100% → 49%	<b>No pruebas estadísticas</b>
Houston y cols., <sup>12</sup> 2003	ARF	Cohorte, un centro hospitalario	41	6	ERGE QOLRAD (promedio)	3.7 + 0.2 5.1 + 0.2	<b>p = 0.002</b>
					SF-12 físico (promedio)	26.1 + 2.4 33.1 + 3.8	<b>p = 0.001</b>
					SF-12 mental	44.3 + 2.0 51.8 + 1.7	<b>p = 0.001</b>
					Uso de IBPs	100% → 35%	
					pHmetría 24 hrs (promedio) (% tiempo pH < 4)	8.4 + 0.9% 4.4 + 1.3%	<b>p = 0.03</b>

					EEIP (mm Hg)	25.3 + 2.4 26.8 + 2.6	No significativo
							Seguimiento limitado a seis meses: 31/41 cuestionarios devueltos y 18/41 tuvieron pHmetría y manometría p < 0.05
Tam y cols., <sup>20</sup> 2003	ARF	Cohorte, un centro hospitalario	20	12	GERD-HRQL (promedio)	19.5 → 7	p < 0.05
					SF-36 físico (promedio)	43 → 51.5	p < 0.05
					pHmetría 24 hrs (promedio) (% tiempo pH < 4)	10.6% → 6.3%	p < 0.05
					Uso de terapia antisecretora	100% → 35%	
Corley y cols., <sup>16</sup> 2003	Stretta vs. Sham	Ensayo clínico aleatorizado, controlado, multicéntrico	64	6	<b>Cambio en el score de pirosis</b>	<b>-1.6 vs. -0.6</b>	p = 0.01
					<b>Cambio en el score HQRL-ERGE</b>	<b>-13 vs. -3</b>	p = 0.03
					<b>Cambio en el score físico SF-36</b>	<b>7 vs. 1</b>	p = 0.05
					Uso de medicamentos	No diferencia	
					pHmetría 24 hrs	No diferencia	
					Grado de esofagitis	No diferencia	
Go y cols., <sup>24</sup> 2004	ARF	Cohorte	50	Promedio 10	ERGE HRQL	3.19 → 1.74	p = 0.012 Seguimiento en sólo 74% en esta población mixta el cual incluyó las fallas quirúrgicas

Nota: Los objetivos primarios, cuando se establecieron, aparecen en negritas. ARF, ablación por radiofrecuencia; EEIP, presión del esfínter esofágico inferior.

ma de reporte es voluntario y se desconoce si representa un verdadero descenso en la incidencia de eventos adversos o no. Se reportaron tres muertes, una relacionada con la sedación antes del procedimiento en un paciente con obesidad mórbida, una debido a perforación esofágica y neumonía por aspiración, y una relacionada con neumonía por aspiración en un paciente con enfermedad de Alzheimer. Se reportaron también tres casos adicionales de perforación esofágica, uno de los cuales requirió múltiples intervenciones quirúrgicas. Además se han reportado dos casos de gastroparesia, tres individuos con dolor torácico, dos con quemaduras en la piel y casos aislados de fiebre, fibrilación auricular y neumoperitoneo.

## TÉCNICAS DE INYECCIÓN ENDOSCÓPICA

El concepto de colocación o implantación de material inerte en la región de la unión gastroesofágica data de hace más de 20 años, cuando O'Connor y cols. inyectaron pasta de teflón en la unión esofagogástrica de perros que fueron sometidos quirúrgicamente para inducir reflujo.<sup>25</sup> La esofagitis se revirtió en los cinco animales y el volumen de reflujo mejoró después de la terapia. Este mismo grupo de investigadores reportó subsecuentemente su experiencia piloto en la implantación de colágena dérmica bovina entrecruzada en la unión esofagogástrica en 10 pacientes con ERGE.<sup>26</sup>

Se observó mejoría en los síntomas de ERGE y en la presión del EEI. Sin embargo, el efecto de esta técnica en las mediciones subjetivas y objetivas fueron transitorias, ya que éstas regresaron a los niveles pretratamiento al año. Por otro lado, esta técnica parece ser segura y bien tolerada. Por lo tanto, nació el concepto de la terapia endoscópica antirreflujo utilizando una sustancia implantable. A partir de estos cuatro estudios conceptuales tempranos, se han descrito cuatro productos implantables en humanos: plexiglas (polimetilmetacrilato) microesferas (Artes Medical Inc, San Diego, CA), politetrafluoroetileno (Polytef; Mentor O & O Inc, Hingham, MA), una prótesis de hidrogel (Gatekeeper; Medtronic Inc, Minneapolis, MN), y un copolímero de etilen vinil alcohol (EVOH) con tantalio disuelto en dimetil sulfóxido (DMSO) (Enteryx; Boston Scientific Corp, Natick, MA). Los últimos dos dispositivos se comercializaron en los Estados Unidos de América (Enteryx en 2003) o se espera que están disponibles en 2006 (Gatekeeper). Ambos dispositivos han completado el reclutamiento del estudio simulado en Estados Unidos de América al momento de este reporte, pero los resultados finales de estos estudios aún están por reportarse. Únicamente estos dos dispositivos se revisarán en este reporte, y la mayoría de los datos disponibles pertenecen al dispositivo Enteryx. Sin embargo, no se debe notar que Enteryx fue retirado del mercado por el fabricante en septiembre del 2005 debido a reportes continuos de inyección transmural y complicaciones secundarias debido a aplicación incorrecta del dispositivo. El desarrollo del dispositivo Gatekeeper fue suspendido a finales del 2005 por el fabricante debido a preocupaciones acerca de las condiciones de evolución en el mercado relacionadas con los dispositivos endoscópicos antirreflujo, así como a preocupaciones anticipadas sobre las regulaciones.

### Enteryx

**Técnica.** Ésta es una combinación de técnica endoscópica y radiológica, utilizando la imagen endoscópica para seleccionar el sitio apropiado de inyección y para monitorizar si se inyectó muy superficialmente durante el implante y la fluoroscopia para monitorizar la profundidad de la inyección para evitar inyección intravascular o inyección fuera de la pared intestinal.<sup>27</sup> El kit de Enteryx contiene la solución inyectable que consta de 8% de EVOH disuelto en DMSO junto con un polvo de tantalio micronizado que sirve como contras-

te para la visualización bajo fluoroscopia. La solución se presenta en vasos de vidrio de 10 mL y se acompaña de DMSO adicional, así como catéteres de inyección compatibles con DMSO, jeringas y agujas. Posterior a la impregnación del sistema de catéter similar al de escleroterapia con DMSO para prevenir polimerización prematura del EVOH, se introduce una aguja de 4 mm, 23-gauge profundo sobre la pared del sitio seleccionado. Los detalles exactos del sitio de selección de la inyección y la técnica varían en los diferentes estudios. Algunos investigadores inyectan 1-3 mm proximal a la unión escamo-columnar, mientras que otros inyectan en un sitio 1-2 mm distal a la unión escamo-columnar en una dirección ligeramente caudal. Después de agitar la solución para suspender el componente tantalio, la solución se vacía en jeringas de hasta 1 mL y el polímero se inyecta lentamente (1 mL/min) hacia la capa muscular profunda bajo visualización endoscópica y fluoroscópica combinada. La profundidad correcta de la inyección se asume con base en la aparición de una prominencia o un anillo en la visión fluoroscópica, sin decoloración o hinchamiento de la mucosa en la visión endoscópica durante la inyección. Lo último indicaría una inyección submucosa superficial. Se introducen aproximadamente entre 1 y 2 mL en cada sitio de inyección, típicamente en cuatro cuadrantes, y la aguja se deja en el sitio por 20-60 segundos adicionales para asegurar que ha existido polimerización y evitar flujo retrógrado de líquido remanente de polímero hacia la luz intestinal, lo cual perdería el implante.<sup>27-29</sup> Si se forma un patrón en "arco" bajo fluoroscopia, algunos investigadores continúan inyectando hasta 5 mL en un sitio.<sup>27</sup> Se cree que al contacto de la solución con un espacio fisiológico, provocará difusión del DMSO externamente, resultando en la precipitación o solidificación del copolímero hidrofóbico y la formación de una "masa esponjosa." Durante el proceso de polimerización, la presión y el calor dentro de la capa muscular frecuentemente provocan dolor y la necesidad de sedación adicional. Algunos investigadores realizan el procedimiento bajo sedación profunda utilizando propofol u otras técnicas de sedación profunda debido al dolor y la incomodidad prolongados asociados al procedimiento.<sup>28</sup> Típicamente, se utiliza un total 6-8 mL durante un procedimiento. Frecuentemente se les indica a los pacientes llevar una dieta blanda por los primeros días posprocedimiento y se les comunica que pueden experimentar malestar torácico relacionado con el procedimiento de implantación, así como un olor a "ajo" relacionado con la excreción del DMSO.<sup>27</sup> La duración promedio del procedimiento en los estudios varía

desde 20 a 38 minutos, con un tiempo concomitante de fluoroscopia de 10-13 minutos.<sup>29-32</sup>

**Mecanismo de acción.** El mecanismo de acción de Enteryx permanece desconocido, con poca información fisiológica disponible a la fecha. Existe la hipótesis de que la colocación de Enteryx provoca un aumento en la barrera antirreflujo.<sup>27</sup> Los primeros trabajos con Enteryx en un modelo porcino sugirieron que la implantación de Enteryx en la región de la unión esofagogástrica resultaba en una reacción inflamatoria inicial acompañada por necrosis celular.<sup>33</sup> Posterior a la resolución de la inflamación aguda se presentaba una reacción granulomatosa y, por último, la producción de una cápsula fibrosa circunscrita que separaba el tejido normal del material implantado. Los implantes no alteraban la longitud del EEI o la presión del mismo. La presión basal requerida para igualar las presiones gástricas y esofágicas durante la distensión gástrica con agua se incrementó de manera insignificante en los animales tratados al compararlos con los no tratados. Además, los investigadores sugirieron que esta técnica provocaba alteraciones en la distensibilidad y geometría de la unión esofagogástrica. Se hipotetiza que este cambio en la distensión del cardias pudiera potencialmente conducir a un menor número de eventos de reflujo, ya sea por el efecto del aumento en la presión basal que se observó en estos experimentos, la prevención del acortamiento del EEI durante la distensión del cardias, o tal vez mediante la disminución del número de relajaciones transitorias del EEI iniciadas por la distensión del cardias. Sin embargo, los efectos de Enteryx en la relajación transitoria del EEI no han sido reportados a la fecha. Los datos histológicos se encuentran disponibles de un estudio en humanos.<sup>34</sup> Se colocaron 34 implantes en nueve pacientes antes de una esofagectomía programada. La evaluación patológica de los especímenes de las esofagectomías reveló que 30 de los 34 implantes se colocaron correctamente en la pared esofágica. Sin embargo, cuatro de los implantes estaban localizados en la subserosa o adheridos en el exterior de la unión esofagogástrica.

## Resultados clínicos

**Estudio piloto.** Deviere y cols. reportaron los resultados iniciales de un estudio clínico abierto de Enteryx en el 2002.<sup>30</sup> Quince pacientes con ERGE establecido, con exposición anormal al ácido por pHmetría de 24 horas, con requerimientos de IBPs diariamente y con esofagitis (Savary-Miller grado 2 o menor) fueron sometidos a inyección de Enteryx 1-3 mm por arriba de la unión es-

camo-columnar. Los objetivos primarios incluyeron la factibilidad de la técnica y el efecto de la inyección de Enteryx en el EEI. Los objetivos secundarios incluyeron el efecto del tratamiento en la calificación de los síntomas, uso de IBPs y persistencia del implante en la pared esofágica. El tratamiento con Enteryx resultó en un incremento significativo en la presión en reposo del EEI de un promedio de  $12.2 \pm 0.9$  mm Hg basal a  $18.7 \pm 1.5$  mm Hg al primer mes y  $16.7 \pm 1.3$  mm Hg a los seis meses ( $p = 0.001$ ). La presión en reposo aumentó en 12 de 15 pacientes. Trece de 15 pacientes presentaron mejoría en la calificación de pirosis, evaluado por una escala no validada de cuatro puntos a los seis meses, y sólo cuatro de los 15 se encontraban en tratamiento con IBPs a los seis meses. Después de 4-12 meses, nueve de 15 pacientes tenían  $> 50\%$  del implante, determinado por el área de la superficie del material radioopaco en las radiografías simples. Este estudio piloto condujo a la serie de estudios descritos en el siguiente texto.

## Estudios de cohorte

Johnson y cols. reportaron los resultados de seis meses de un estudio clínico abierto, multicéntrico, internacional en el 2003.<sup>29</sup> El objetivo primario de este estudio fue el efecto de la terapia con Enteryx en el uso de IBPs a los seis meses, con éxito definido como eliminación completa de IBPs o una reducción de la dosis de IBPs  $\geq 50\%$  comparado con los niveles basales. Los objetivos secundarios fueron los síntomas de ERGE y la calidad de vida utilizando instrumentos validados genéricos y específicos de la enfermedad (ERGE-HRQL y SF-36), exposición esofágica al ácido, y mediciones de manometría esofágica. Ochenta y cinco pacientes de ocho sitios, dependientes de IBPs con ERGE fueron incluidos en un periodo de seis meses. Se inyectó Enteryx 1-2 mm por debajo de la unión escamo-columnar, intentando inyectar hacia la capa muscular profunda del cardias. El objetivo era conseguir un volumen total del implante de 6-8 mL utilizando 1-2 mL por inyección, a menos que un "anillo" se observara durante la fluoroscopia. El índice de inyección del implante fue de 1 mL/min o menor, y la aguja se mantuvo en el lugar por un minuto posterior a completar la inyección para prevenir la difusión retrógrada del líquido antes de obtener polimerización. Se continuó el uso de IBPs por 10 días adicionales postterapia. La evaluación poseguimiento se realizó a los meses 1, 3 y 6, 84% de los pacientes consiguieron el objetivo primario de una disminución de  $\geq 50\%$  en la dosis de IBPs a los seis meses, con 74% de los pacientes

capaces de eliminar todos los IBPs en ese momento. Las calificaciones promedio de síntomas de ERGE mejoraron de 24.0 (IQR, 22-31) a 4.0 (IQR, 0-11) ( $p < 0.001$ ), y las calificaciones de calidad de vida SF-36 mejoraron también de manera significativa. La exposición esofágica al ácido mejoró de una mediana de 9.5% (IQR, 7-16) a 7% (IQR, 3-11) ( $p < 0.001$ ) y se normalizó en 26 de 71 (37% por análisis de protocolo y 30.5% por análisis de intención a tratar) pacientes a los seis meses. No se observaron cambios en la presión del EEI, pero la longitud promedio del EEI se incrementó 1 cm. Subsecuentemente, los datos a los 12 meses de esta misma cohorte estuvieron disponibles.<sup>35</sup> Ocho pacientes se retiraron del estudio por falla al tratamiento. Por análisis de intención a tratar, 76.5% de los pacientes lograron conseguir el objetivo primario de una disminución  $\geq 50\%$  de uso de IBPs (80% por análisis de protocolo), y 67% sin tomar cualquier IBP por análisis de intención a tratar. La respuesta al tratamiento permaneció estable entre seis y 12 meses. De manera similar a los datos de seis meses de esta cohorte, las calificaciones de síntomas y calidad de vida presentaron mejoría. El pH esofágico mejoró por análisis de protocolo y de intención a tratar, con 39% normalizados a los 12 meses (por protocolo). La presión del EEI permaneció de nuevo sin cambios, pero la longitud del EEI no se incrementó a los 12 meses. Recientemente, se ha reportado el seguimiento a 24 meses de un subgrupo (64 pacientes) de esta cohorte original de 85 pacientes en conjunción con 59 pacientes adicionales quienes fueron tratados bajo el protocolo original y tuvieron por lo menos 12 meses de seguimiento.<sup>31</sup> Se reportaron los análisis de protocolo y de intención a tratar y los análisis de 24 meses por protocolo. De los 144 pacientes incluidos en este estudio, sólo 118 pudieron ser evaluados a los 12 meses y los datos completos fueron disponibles en un número menor de pacientes. Se obtuvieron datos disponibles para 64 pacientes por 24 meses de seguimiento. Los respondedores, como se definió anteriormente, fueron 78% (68% de todos los IBPs) por análisis de intención a tratar 84% por análisis de protocolo a los 12 meses. A los 24 meses, el índice de respuesta por protocolo fue de 72%, con 67% de los pacientes de todos los IBPs. Como en los estudios previos, los síntomas de ERGE y las calificaciones de calidad de vida mejoraron. La exposición esofágica al ácido de los datos disponibles de 102 pacientes a los 12 meses disminuyó de un promedio de 10% (IQR, 7.0-18) en los niveles basales a 6.4% (IQR, 3.0-13) ( $p < 0.01$ ), lográndose normalización en 37% de los pacientes evaluados. Enteryx no mostró cambios en ningún parámetro de mano-

metría esofágica. Los datos observacionales más recientes de un estudio abierto para Enteryx son de un estudio multicéntrico europeo de 93 pacientes dependientes de IBPs con ERGE.<sup>32</sup> El objetivo final primario fue el uso de IBPs, y el éxito en el tratamiento se definió nuevamente como una reducción  $\geq 50\%$  en la dosis de IBPs comparado con los valores basales. Los objetivos secundarios incluyeron evaluaciones en síntomas y calidad de vida utilizando instrumentos validados, exposición esofágica al ácido y presión del EEI. La técnica de implantación de Enteryx fue similar a la descrita previamente por Johnson y cols., aunque el sitio de inyección para este estudio fue en o por debajo de la unión escamocolumnar, el cual es de alguna manera diferente que los 1-2 mm por debajo de la unión escamo-columnar descritos.<sup>29</sup> El volumen total inyectado fue de 6-8 mL, utilizando inyecciones de 1-2 mL en cada cuadrante. Se realizó seguimiento a los uno, tres, seis y 12 meses posprocedimiento. Diecisiete pacientes interrumpieron el estudio; siete pacientes se perdieron en el seguimiento, y 10 pacientes se retiraron del estudio. En el análisis de intención a tratar, 69% de los pacientes respondieron al tratamiento y 52% pudieron suspender la terapia con IBPs. Por el contrario, en el análisis por protocolo, 86% fueron respondedores y 65% pudieron suspender la terapia con IBPs. Las calificaciones de síntomas y calidad de vida mejoraron a los 12 meses, pero no hubo cambios en el tiempo de exposición esofágica al ácido o en la presión del EEI. De 54 pacientes evaluados a los 12 meses, 52% presentaron una normalización en el tiempo de exposición esofágica al ácido.

**Estudios clínicos controlados.** Existen dos estudios completados controlados-simulados de Enteryx como tratamiento para ERGE: un estudio multicéntrico europeo que se ha publicado como un reporte de revisión<sup>36</sup> y un estudio multicéntrico en EU con datos de análisis interno presentado en la semana de enfermedades digestivas en 2005.<sup>37</sup> El estudio europeo fue multicéntrico, aleatorizado (por alocaión oculta), ciego simple (paciente) que se condujo en cuatro centros que incluyeron 64 pacientes con ERGE cuyos síntomas se controlaban con IBPs, pero recurrían al discontinuar los IBPs.<sup>36</sup> Treinta y dos recibieron Enteryx, y los otros 32 recibieron procedimiento simulado. Ambos grupos fueron seguidos por tres meses. Posteriormente, el estudio permitió un retratamiento a los pacientes que no respondieron a Enteryx o cruzamiento a la terapia con Enteryx para las fallas con terapia simulada. El objetivo primario fue como se ha descrito previamente en los estudios abiertos,  $\geq 50\%$  de reducción en el uso de IBPs comparado

con los valores basales, y los objetivos secundarios incluyeron  $\geq 50\%$  de mejoría en los síntomas al medirse por el ERGE-HRQL y la proporción de pacientes que requirieron retratamiento. El método de tratamiento fue, como se describió previamente por Johnson y cols.,<sup>29</sup> aunque nuevamente, la inyección fue en o por debajo de la unión escamo-columnar comparado con el método de Johnson y cols. de 1-2 mm por debajo de la unión escamo-columnar. El volumen esperado de inyección fue de 6-8 mL.

Se enrolaron entre 12 y 23 pacientes en cada uno de los cuatro sitios, y tres pacientes se retiraron del estudio en la visita del tercer mes. Por análisis de intención a tratar el uso de IBPs se redujo  $\geq 50\%$  en 78% de los pacientes tratados con Enteryx contra 53% de los pacientes con tratamiento simulado a los tres meses ( $p = 0.038$ ). La suspensión completa del uso de IBPs se observó en 68% del grupo de Enteryx y en 41% del grupo simulado ( $p < 0.001$ ). Los síntomas de ERGE mejoraron en un promedio de 63% en el grupo de Enteryx contra 25% del grupo simulado, y las calificaciones de calidad de vida mejoraron en el grupo de Enteryx, pero no en el grupo simulado. Nueve pacientes tratados con Enteryx fueron elegibles para retratamiento contra 23 pacientes con tratamiento simulado. No existió diferencia en exposición esofágica al ácido entre los dos grupos, aunque sólo se obtuvieron datos completos de únicamente 39 de los 64 pacientes. Los resultados a los seis meses no se reportan aquí debido a que entonces el estudio dejó de ser ciego; las observaciones fueron por naturaleza observacionales y no representativas del esquema de tratamiento aleatorizado original. El estudio simulado de 16 centros de EUA está únicamente disponible como resumen e incluye datos por protocolo de los primeros 62 pacientes que tuvieron por lo menos tres meses de seguimiento.<sup>37</sup> Similar al estudio europeo, estos pacientes eran respondedores a IBPs; sin embargo, por el contrario al estudio, el DMSO se roció hacia el lumen gástrico en el brazo simulado en un intento para mantener la naturaleza simple ciega del estudio. El objetivo final primario fue también una reducción de  $\geq 50\%$  en el uso de IBPs. Sin embargo, los únicos datos reportados a este punto son con respecto a la exposición esofágica al ácido, síntomas de ERGE, y calidad de vida. 47% de los pacientes en tratamiento simulado se han cruzado a tratamiento con Enteryx contra 7% de los pacientes tratados con ( $p < 0.001$ ) que se retrataron después de que se perdió la naturaleza ciega del estudio a los tres meses. La exposición esofágica al ácido mejoró por 4.3% en los pacientes tratados con Enteryx contra 0.5% en los

pacientes con tratamiento simulado ( $p < 0.05$ ). El éxito en la pHmetría se obtuvo en 50% de los pacientes tratados con Enteryx contra 23% de los pacientes con tratamiento simulado ( $p < 0.05$ ), con normalización en 27% contra 15%, respectivamente. Las calificaciones de los síntomas de ERGE mejoraron de manera significativa mayormente en los pacientes tratados con Enteryx contra los pacientes con tratamiento simulado ( $p < 0.05$ ), y el éxito se obtuvo en 83% de los pacientes tratados con Enteryx contra 54% de los pacientes con tratamiento simulado ( $p < 0.05$ ). Los resultados de una revisión sistemática de los estudios publicados de la terapia con Enteryx para el tratamiento de ERGE se muestran en el *cuadro 2*.

## Seguridad

**Eventos adversos en estudios clínicos.** Una revisión de los estudios clínicos reportados previamente no mostró eventos adversos serios que requirieran hospitalización o intervenciones. Sin embargo, se presentó dolor torácico que duró de días a semanas en 53%-92% de los pacientes, disfagia en 20%-28% de los pacientes que duró de semanas a meses, y fiebre transitoria en 12%-26% de los pacientes.<sup>29-34</sup> Los eventos adversos en el estudio europeo multicéntrico simulado incluyeron dolor torácico en 69%, disfagia en 28%, fiebre en 22%, distensión/flautulencia en 3%, y eructos en 3% en el brazo de Enteryx contra 6, 9, 0, 3, y 0%, respectivamente, en el brazo de simulación.<sup>36</sup>

**Reportes de caso de eventos adversos.** Se ha descrito un número de eventos adversos posterior al tratamiento con Enteryx en reportes de caso publicados.<sup>38-40</sup> Tintillier y cols. reportaron un caso de absceso esofágico cuatro días después de inyección de Enteryx.<sup>38</sup> Posterior al procedimiento, el paciente desarrolló fiebre acompañada de malestar abdominal. Un esofagograma reveló dos "cavidades" en la unión esofagogástrica en comunicación con el lumen esofágico. En el estudio endoscópico, se observó necrosis en el esófago distal con reflujo de bario desde una de las cavidades. El paciente fue tratado con antibióticos intravenosos, pero desarrolló falla renal progresiva y murió súbitamente durante la cuarta sesión de diálisis. No se realizó autopsia. Noh y cols. reportaron un caso de neumomediastino posterior a la terapia con Enteryx.<sup>39</sup> Un día después del procedimiento, el paciente desarrolló fiebre acompañada de dolor pleurítico y dolor abdominal que requirió hospitalización. La tomografía computarizada reveló aire en el mediastino y derrames pleurales bilaterales, pero el esofagograma no reveló perforación esofágica. El paciente

CUADRO 2

REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LOS ESTUDIOS DE TERAPIAS INYECTABLES PARA EL TRATAMIENTO DE ERGE: ENTERYX

Autor (no. Referencia) año	Intervención	Diseño del estudio	No. de sujetos	Duración del estudio (meses)	Evaluación de la respuesta	Resultados	Comentarios
Deviere y cols., <sup>30</sup> 2002	Enteryx	Cohorte Un centro hospitalario, estudio piloto	15	6	Síntomas de pirosis	87% de los pacientes mejoraron	
					Uso de IBPs	100% → 27%	
					<b>EEIP (promedio) (mm Hg)</b>	<b>12.2 ± 0.9 16.7 ± 1.3</b>	<b>p = 0.001</b>
Johnson y cols., <sup>29</sup> 2003	Enteryx	Cohorte Multicéntrico	85	6	<b>Uso de IBPs ≥ 50% reducción dosis IBPs</b>	<b>100% → 26% 84%</b>	
					GERD-HRQL (promedio)	24 → 4	p < 0.001
					SF-36 (físico) (promedio)	44.8 → 50.8	p < 0.001
					pHmetría 24 hrs (promedio) (% tiempo < 4)	9.5% → 7%	p < 0.001
Johnson y cols., <sup>35</sup> 2003	Enteryx	Cohorte Multicéntrico	85	12	EEIP	No diferencia	
					<b>Uso de IBPs ≥ 50% reducción dosis IBPs</b>	<b>100% → 33% 76.5%</b>	
					GERD-HRQL (promedio)	Mejoría	p < 0.001
					SF-36 (físico) (promedio)	Mejoría	p < 0.001
					pHmetría 24 hrs (promedio)	Mejoría	p = 0.002
	EEIP	No diferencia					
Cohen y cols., <sup>31</sup> 2005	Enteryx	Cohorte Multicéntrico	64	24	<b>Uso de IBPs ≥ 50% reducción dosis IBPs</b>	<b>100% → 33% 72%</b>	<b>Por protocolo Por protocolo</b>
					GERD-HRQL (promedio)	Mejoría	Estos 64 pacientes son seguimientos a largo plazo de las referencias 29 y 35.

					Los resultados a los 12 meses de 59 pacientes adicionales no se muestran.		
Schumacher y cols., <sup>32</sup> 2005	Enteryx	Cohorte Multicéntrico	93	12	<b>Uso de IBPs ≥ 50% reducción dosis IBPs</b>	<b>100% → 48% 60%</b>	
				GERD-HRQL (promedio)	Mejoría	p < 0.0001	
				SF-36 (físico) (promedio)	Mejoría	p < 0.0001	
				pHmetría 24 hrs (promedio)	No diferencia		
				EEIP	No diferencia		
Deviere y cols., <sup>36</sup> 2005	Enteryx vs. simulado	Estudio clínico controlado, multicéntrico aleatorizado	64	3	<b>≥ 50% reducción dosis IBPs</b>	<b>78% vs. 53%</b>	<b>p = 0.023 Enteryx vs. simulado</b>
				Suspensión de los IBPs	68% vs. 41%	p = 0.033 Enteryx vs. simulado	
				≥ 50% mejoría en GERD-HRQL	67% vs. 22%	p < 0.001 Enteryx vs. simulado	
				SF-36 físico (promedio) mejoría	14% vs. 8%	p = 0.23	
Lehman y cols., <sup>37</sup> 2005	Enteryx vs. simulado	Estudio clínico controlado, multicéntrico aleatorizado	62	3	Éxito en GERD-HRQL (calificación ≤ 11 o > 9 puntos)	83% vs. 54%	p < 0.05 Enteryx vs. simulado
				Mejoría en pHmetría 24 hrs	4.3% vs. 0.5%	p < 0.05 Enteryx vs. simulado	
				Éxito en pH (pH ≤ 4 de ≤ 5% o ≥ 50% de reducción en tiempo total pH ≤ 4)	50% vs. 23%	p < 0.05 Enteryx vs. simulado	

Nota: Los objetivos primarios, cuando se establecieron, aparecen en negritas. EEIP, presión del esfínter esofágico inferior.

fue manejado satisfactoriamente con antibióticos y dado de alta tres días después. Wong y cols. describieron dos casos de complicaciones mediastinales posterior al tratamiento con Enteryx.<sup>40</sup> El primer paciente desarrolló dolor torácico severo dentro de las primeras 24 horas y fue hospitalizado. Se presentaron fiebre, derrames pleurales bilaterales, y derrame pericárdico. El tratamiento incluyó intubación, antibióticos, drenaje pleural y drenaje pericárdico con alta a los 33 días de hospitalización. Al momento de la cirugía para la creación de la ventana pericárdica, la exploración del tórax reveló que no existió migración de Enteryx más allá de la unión esofagogástrica, sino inflamación en el borde medial del esófago con extensión al pericardio. El segundo caso también involucró el desarrollo de fiebre y dolor abdominal y torácico dentro del primer día del procedimien-

to, lo cual requirió hospitalización. La tomografía computarizada de tórax reveló un derrame pleural y retención de Enteryx en la unión esofagogástrica. El paciente recibió manejo médico y fue dado de alta a los siete días.

**Base de datos de eventos adversos de la FDA MAUDE.** Hasta agosto 30, 2005, una búsqueda en la base de datos de la FDA MAUDE sobre eventos adversos de Enteryx reveló 29 reportes de eventos adversos serios entre noviembre del 2003 y junio del 2005. Hubo cinco muertes, incluyendo una muerte repentina tres días después del procedimiento con Enteryx sin síntomas previos, la cual se cree que no fue relacionada con el implante, una muerte por colapso cardiovascular posterior a la institución de diálisis por falla renal crónica un mes posterior al tratamiento con Enteryx, dos fístulas aortoentéricas posprocedimiento con hemorragia

masiva (no está claro si estos fueron casos diferentes o dos reportes del mismo caso), y un caso de mediastinitis con muerte súbita. Se realizaron 16 hospitalizaciones por mediastinitis, neumonitis, pleuritis, pericarditis, empiema, disfagia, y dolor torácico, con algunos casos que requirieron ventanas pericárdicas o drenajes pleurales. Se encontró el polímero en un paciente en el espacio pleural al momento de la cirugía. Todos los casos parecen haber sido resueltos con terapia médica y/o quirúrgica. Los otros casos fueron tratados de manera externa, incluyendo cuatro que requirieron endoscopia y dilatación por disfagia; una visita al Departamento de Urgencias por dolor torácico, ahogamiento y problemas respiratorios; un paciente con cólico renal quien presentó embolización del Enteryx hacia la arteria renal y aorta; y un paciente con dolor torácico y disnea. Enteryx fue retirado voluntariamente por el fabricante con base en la severidad de estos reportes en septiembre 22, 2005.

### Gatekeeper

**Técnica.** El sistema Gatekeeper incluye a los siguientes componentes: un sobretubo de 16 mm, un sistema de liberación de prótesis de 2.4 mm (aguja de 1 mm de diámetro), dilatador, vaina de 2.4 mm de diámetro), un empujador y la prótesis Gatekeeper.<sup>41</sup> La prótesis consiste en hidrógeno mezclado con tantalio para radioopacidad. El procedimiento Gatekeeper involucra la colocación de 3-6 prótesis en la capa submucosa del esófago en la unión escamo-columnar bajo guía fluoroscópica.<sup>41</sup> La colocación de la prótesis se realiza bajo visión fluoroscópica directa.<sup>41</sup> Se realiza una endoscopia inicial, seguido de la colocación de una guía (tipo Savary) y retiro del endoscopio. El endoscopio se inserta en el sobretubo del Gatekeeper, y posteriormente se avanzan el endoscopio y el sobretubo bajo visualización endoscópica hasta el esófago distal sobre la guía, de manera tal que las marcas en el sobretubo correspondan a la distancia de la unión esofagogástrica. Se aplica succión por el endoscopio y por lo tanto se tracciona la pared esofágica hacia un compartimiento al final del sobretubo. Se avanza una aguja para inyección utilizando una vaina de liberación del sobretubo, y se inyecta solución salina en la submucosa capturada a través del orificio en el extremo distal del sobretubo. Se inyecta un total de 3-6 mL solución salina para formar un cojín submucoso, y entonces se retira la aguja. El sistema de liberación de la prótesis consiste en una aguja de 1 mm, dilatador, y se avanza una vaina de 2.4 mm a través del mismo canal hasta el espacio submucoso que se ha expandido con la

solución salina. La prótesis es colocada en la vaina y avanzada hasta el espacio submucoso utilizando un empujador. La vaina se retira y el sobretubo se rota para liberar la siguiente prótesis en un sitio distinto. La expansión máxima de la prótesis ocurre usualmente a las 24 horas, formando pliegues en la pared esofágica. La duración promedio de esta técnica reportada en el estudio multicéntrico europeo fue de 26.6 minutos, durante los cuales se liberaron un promedio de 4.3 prótesis en cada paciente.<sup>42</sup> Este dispositivo se consideró reversible al “cortar” la mucosa sobre la prótesis y remover mecánicamente el implante.

**Mecanismo de acción.** El mecanismo de acción del Gatekeeper ha sido estudiado tanto en animales como humanos. Utilizando un modelo porcino de debilitamiento del EEI causado por inyección de toxina botulínica, Easter y cols. encontraron que la colocación de la prótesis resultó en un incremento en la presión del EEI y la presión basal gástrica en respuesta a la insuflación con aire en el estómago en los animales tratados comparados con los no tratados después de dos semanas, pero no se notaron diferencias a los dos y los seis meses.<sup>43</sup> La evaluación patológica del esófago en este modelo porcino reveló mínima fibrosis en la submucosa circundante a cada prótesis.<sup>43</sup> Un estudio novedoso por Cicala y cols., en nueve pacientes con ERGE, mostró que la colocación de la prótesis de hidrogel resultó en un cambio en la distribución intraesofágica del ácido seis meses después de la terapia.<sup>44</sup> Estos investigadores encontraron que mientras la presión del EEI y el tiempo de exposición distal al ácido no cambiaron en este pequeño grupo de pacientes, la extensión proximal de reflujo ácido, medido por monitoreo ambulatorio de pH multicanal, disminuyó significativamente y se encontró en los niveles de sujetos sanos. Estos hallazgos sugieren que esta técnica puede ejercer su efecto al disminuir la apertura a través de la cual puede avanzar el reflujo, por lo tanto, provoca menor migración proximal del reflujo.<sup>45</sup>

**Resultados clínicos. Estudios de cohorte.** Fockens y cols. reportaron los resultados combinados de dos estudios europeos abiertos, multicéntricos, prospectivos de terapia con el sistema Gatekeeper en 68 pacientes con ERGE que responde a IBPs (*Cuadro 3*).<sup>42</sup> Todos los pacientes respondían a IBPs antes del procedimiento, y todos presentaron exposición anormal al ácido antes del procedimiento por monitoreo de pH. El objetivo primario de eficacia en este estudio fue la mejoría en la calificación en el GERD-HRQL a los 30 días. Los objetivos secundarios fueron evaluados a los tres y seis meses posprocedimiento e incluyeron mejoría en las califica-

ciones del GERD-HRQL y SF-36, pH esofágico, y manometría, así como disminución en el uso de medicamentos. Setenta y siete procedimientos fueron realizados en 68 pacientes en nueve centros durante un periodo de dos años. Diez pacientes tuvieron un segundo procedimiento debido a falla inicial del primer procedimiento para controlar los síntomas. Se insertaron 4.3 prótesis por paciente en promedio. Es importante notar que los datos del seguimiento fueron incompletos para la mayoría de los resultados y únicamente se realizó análisis por protocolo. Para el objetivo primario al primer mes posttratamiento, las calificaciones del GERD-HRQL mejoraron de un promedio de 24.0 (IQR, 16.5-30.0) en los valores basales a 8 (IQR, 2.0-14.0) ( $p < 0.05$ ). Para los objetivos secundarios, las calificaciones del GERD-HRQL y el componente físico del SF-36 permanecieron con mejoría a los tres y seis meses al compararse con los valores basales, pero la calificación mental de la subescala de calificación del SF-36 no presentó mejoría. Los datos sobre el uso de medicamentos no fueron recolectados de manera sistemática en todos los sitios, y los datos disponibles no fueron considerados confiables. El tiempo de exposición promedio al ácido no mejoró a los tres meses, pero mejoró a los seis meses (basal, 9.1% [IQR, 6.0-14.3]; tres meses, 9.1% [IQR, 6.1-14.4]; seis meses, 6.1% [IQR, 2.9-10.2]) ( $p < 0.05$ ). Sin embargo, estos datos estuvieron disponibles sólo en 45 de los 67 pacientes. La presión media del EEI aumentó desde 8.8 mm Hg (IQR, 6.0-13.8) de manera basal a 10.5 mm Hg (IQR, 8.3-7.8) a los tres meses y 13.8 mm Hg (IQR, 9.3-

19.5) a los seis meses ( $p < 0.01$  para datos de seis meses) en 42 pacientes en los cuales fue analizado.

**Estudios clínicos.** Fockens y cols. reportaron recientemente que se ha completado el registro del estudio clínico abierto multicéntrico europeo y de EU, simulado-controlado de Gatekeeper.<sup>46</sup> Sin embargo, no se han reportado datos relacionados con este estudio a la fecha. Debido a la suspensión para el futuro desarrollo de este dispositivo y sin planes para aplicar para la aprobación por la FDA, no se esperan más estudios con este dispositivo.

### Seguridad

**Eventos adversos en estudios clínicos.** En el único estudio reportado a la fecha con esta terapia, aproximadamente 15% de los sujetos reportaron un evento adverso o complicación al primer mes.<sup>42</sup> Dos pacientes requirieron ingreso al hospital (3%): uno por náusea intratable, lo cual requirió retiro de las prótesis y uno por perforación faríngea. No se han reportado muertes.

**Reportes de caso de eventos adversos.** No se han reportado casos de eventos adversos o complicaciones en la literatura médica, aunque no se ha utilizado el dispositivo fuera de EU en estudios clínicos debido a que no ha sido aprobado para su uso por la FDA.

**Base de datos de eventos adversos de la FDA MAUDE.** No se ha reportado eventos adversos a la base de datos de eventos adversos de la FDA MAUDE, aunque

**CUADRO 3**  
REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LOS ESTUDIOS DE TERAPIAS INYECTABLES PARA EL TRATAMIENTO DE ERGE: GATEKEEPER

Autor (no. Referencia) año	Intervención	Diseño del estudio	No. De sujetos	Duración del estudio (meses)	Evaluación de la respuesta	Resultados	Comentarios
Fockens y cols., <sup>42</sup> 2004	Gatekeeper	Cohorte Multicéntrico	68	6	<b>GERD-HQRL (promedio)</b> SF-36 físico (promedio) Uso de IBPs  pH-metría 24 hrs (promedio) (%tiempo pH < 4) Presión del EEI (promedio) (mm Hg)	24.0 → 5  43.3 → 52.4 100% → 47%  9.1% → 6.1%  8.8 → 13.8	$p < 0.05$  $p < 0.05$  Datos no colectados sistemáticamente $p < 0.05$  $p < 0.01$

Nota: Los objetivos primarios aparecen en negrita.

no se ha utilizado el dispositivo fuera de Estados Unidos de América en estudios clínicos debido a que no ha sido aprobado para su uso por la FDA.

### Sutura endoscópica

El concepto de sutura endoscópica fue descrito por primera vez por Swain y Mills, en 1986.<sup>47</sup> Posteriormente, se demostró que era posible atar el nudo mediante endoscopia.<sup>48</sup> Actualmente, existen dos técnicas básicas diseñadas para colocar suturas o “grapas” a niveles del cardias durante la endoscopia alta: superficial, principalmente dispositivos para suturar la submucosa y dispositivos de plegadura transmural profunda. De manera conceptual, ambas permiten la creación de pliegues o plegaduras de tejido por debajo de la unión esofagogástrica. Se han descrito tres dispositivos de sutura en humanos: EndoCinch (Bard Endoscopic Technologies, Billerica, MA), Dispositivo de Sutura Endoscópica (Wilson-Cook Medical Inc, Winston-Salem, NC), y el NDO Plicator (NDO Surgical Inc, Mansfield, MA). Únicamente el Bard y los dispositivos NDO se encuentran disponibles de manera comercial en los Estados Unidos de América. El dispositivo de sutura endoscópica Wilson-Cook fue retirado del mercado en el 2004. Actualmente se encuentra bajo evaluación un cuarto dispositivo, el dispositivo antirreflujo (Syntheon/ID, Miami, FL).

### EndoCinch

**Técnica.** El dispositivo Bard EndoCinch consiste de varios componentes que incluyen un sistema de cápsula de sutura de 9 x 32 mm, sobretubo, empujador de aguja, empujador de nudo, y cortador de sutura.<sup>49</sup> La técnica requiere dos endoscopios. La cápsula de sutura se coloca en el extremo distal de un endoscopio estándar. Esta cápsula tiene una cavidad hueca hacia la cual se puede succionar un pliegue o tejido superficial. Una manivela montada en el puerto de biopsias de un endoscopio estándar, maneja la aguja que corre a través del canal de biopsia para crear una sutura. La manivela controla el avance de la aguja hueca, en la cual se carga una sutura 3.0 de monofilamento. Se captura una “etiqueta-t” de metal unida a la sutura hacia una cámara en el frente de la cápsula montada, esto posterior a ser avanzada por una guía rígida a través de la aguja hueca por la manivela. Debido a que el endoscopio utilizado para suturar tiene la cápsula montada en el extremo distal, un segundo endoscopio se utiliza para abrochar los extremos del

material de sutura después de que se han creado dos suturas con el endoscopio para suturar, como se describe en el siguiente texto. El dispositivo original y la técnica requerían el uso de un empujador del nudo y una guillotina para el catéter para realizar un nudo extracorpóreo y un corte intragástrico del nudo. Las nuevas versiones incluyen ahora un catéter con un anillo y clavija pequeños para atar los dos extremos de la sutura mientras se corta simultáneamente el material de sutura. Este avance técnico eliminó la necesidad de atar los nudos a mano y redujo sustancialmente el tiempo requerido para realizar cada plegadura (paquete de dos suturas atadas juntas).<sup>50</sup> Posterior a una endoscopia estándar para revisar la anatomía y definir los puntos clave, se avanza una guía a través del endoscopio hacia el estómago distal y se retira el endoscopio mientras se mantiene la guía en posición. Entonces se carga un sobretubo en un dilatador tipo Savary de 14 mm o 15 mm y se avanza a la posición sobre la guía. El dilatador y la guía son subsecuentemente retirados del paciente, y el sobretubo permanece como un conducto para el paso e intercambio subsecuente de los instrumentos. Posteriormente se coloca el endoscopio en el sobretubo con la cápsula de sutura montada y se avanza en el esófago hasta el nivel de la unión escamo-columnar. El objetivo de la plegadura se encuentra generalmente dentro de 1 cm de la unión escamo-columnar para el patrón circunferencial de plegadura o dentro de 3 cm para los patrones lineales o helicoidales.<sup>50</sup> Una vez que el área se identifica para la colocación de la cápsula de sutura en la superficie gástrica, se aplica succión a la cápsula a través del tubo accesorio, atrayendo el tejido adyacente hacia la cámara de la cápsula. Después de esperar por 10 segundos, la manivela se presiona forzando una penetración completa de una aguja hueca cargada con una sutura (“etiqueta-t”) y aguja a través del tejido succionado. El retiro subsecuente de la manivela mantiene la etiqueta capturada en la cámara frontal de la cápsula de sutura. La liberación de la succión y avance posterior del endoscopio libera el tejido suturado de la luz de la cápsula, y entonces el endoscopio se retira a través del sobretubo. La misma sutura con etiqueta de metal es recargada en la aguja hueca para colocar una segunda sutura en un lugar a 1-1.5 de la sutura inicial. La segunda sutura se coloca de manera similar y el endoscopio es retirado de manera subsecuente. Las porciones terminales de las suturas son ahora extracorpóreas. El otro endoscopio se necesita ahora para finalizar la plegadura. En la técnica original, la mitad de las suturas eran atadas a mano y empujadas a la superficie del estómago con un empuja-

dor de nudos.<sup>50</sup> Cada media sutura subsecuente (5-6 en total) requería entrada y retiro del endoscopio a través del sobretubo, y el paso final involucraba el retiro del empujador del catéter e inserción del catéter de guillotina en el canal de biopsia del endoscopio. Posterior a enroscar las puntas de las suturas a través del catéter de guillotina y utilizando la sutura como guía de la superficie gástrica, un tirón rápido en el catéter cortaría las puntas del nudo en la superficie gástrica. El tiempo total para la creación de una plegadura con este método original era de 15 minutos aproximadamente.<sup>50</sup> Un nuevo catéter de sutura/corte reduce el tiempo para crear una plegadura a cinco minutos. Los pasos repetitivos de anudación a mano e intercambio de catéteres de empujar y cortar son reemplazados por el paso de un solo catéter de sutura cargado en el material de sutura y guiado hacia la superficie gástrica, donde la etiqueta de sutura se coloca y las suturas se cortan en una sola acción.<sup>50</sup> La sedación requerida para esta técnica varía. Por ejemplo, Chen y cols. reportaron que 59% de los pacientes en el estudio multicéntrico de EU recibieron sedación consciente (moderada), 27% recibieron sedación bajo monitoreo (propofol), y 14% requirieron anestesia general.<sup>51</sup> Existe información limitada disponible en el tiempo del procedimiento. El tiempo promedio del procedimiento fue de 45 minutos (rango, 25-100 minutos) en un estudio.<sup>52</sup> Fueron reportados tiempos promedio de procedimiento de 33 y 68 minutos en otros dos estudios.<sup>53,54</sup>

**Mecanismo de acción.** El trabajo piloto inicial de gastroplastia endoscópica fue realizado en un modelo canino.<sup>55</sup> La manometría esofágica realizada antes e inmediatamente después de los procedimientos en 10 Beagles demostró un aumento significativo en la presión promedio del EEI desde 4.6 a 13.3 mm Hg ( $p = 0.008$ ) y una presión gástrica basal posterior a insuflación con aire desde 10 hasta 19 mm Hg ( $p = 0.007$ ). Sin embargo, las mediciones repetidas realizadas en un animal durante 60 días mostraron un descenso progresivo en ambas presiones del EEI y gástrica basal con el tiempo. Un estudio subsecuente a corto plazo en un modelo porcino examinó el efecto de la configuración de la gastroplegadura de dos suturas por debajo de la unión cardioesofágica y dos suturas adicionales 1 cm por debajo de ese nivel en la presión del EEI y la exposición al ácido.<sup>56</sup> Una semana posterior a la gastroplegadura, hubo un modesto aumento en la presión promedio del EEI desde 3 hasta 6 mm Hg ( $p < 0.05$ ) y una disminución en el tiempo de exposición promedio al ácido desde 9.3% hasta 0.2% ( $p < 0.05$ ). Otros estudios animales han examina-

do la óptima configuración de las suturas.<sup>57</sup> Se trataron babuinos con tres suturas en un arreglo lineal colocadas a 1 cm de distancia en la curvatura menor con la sutura más proximal por debajo de la unión esofagogástrica o con tres suturas a intervalos de 120° en un arreglo circular distal a la unión esofagogástrica. La presión promedio del EEI no se incrementó con cualquier configuración inmediatamente posterior al procedimiento, pero se incrementó modestamente a los seis meses con la configuración lineal solamente (5.39 a 7.64 mm Hg;  $p \leq 0.008$ ). Las presiones basales gástricas no fueron diferentes de los controles animales a los seis meses para cualquier configuración. Además, la retención de las suturas a los seis meses fue altamente variable; desde 12% hasta 90% de las suturas fueron retenidas en ese momento.<sup>57</sup> La evaluación histológica del sitio de la gastroplegadura en estos animales demostró inflamación crónica del estómago proximal. Fue posible la evaluación patológica de 23 sitios de sutura: tres penetraron hacia la submucosa, 18 hacia la muscularis superficial, y dos hacia las capas profundas musculares. Un número de estudios han examinado también el mecanismo de acción de la gastroplegadura en humanos. El estudio más detallado del mecanismo de acción de la gastroplegadura fue realizado por Tam y cols.<sup>58</sup> Los estudios fisiológicos se realizaron de manera basal y a los seis meses en 15 pacientes quienes fueron sometidos a gastroplegadura utilizando una configuración de dos plegaduras colocadas de manera circunferencial 1 cm por debajo de la unión esofagogástrica. La gastroplegadura resultó en un aumento significativo en la presión promedio posprandial del EEI desde  $4.3 \pm 2.2$  mm Hg hasta  $6.2 \pm 2.1$  mm Hg ( $p \leq 0.05$ ) sin cambios en la presión basal en ayuno del EEI. La frecuencia de la relajación transitoria promedio del EEI disminuyó desde 2.7 por hora (IQR, 1.5-5.7) hasta 1.7 por hora (IQR, 0.5-3.3) ( $p < 0.05$ ). El tiempo de exposición al ácido de 24 horas disminuyó significativamente a los seis y a los 12 meses posterior a la terapia, pero se normalizó en sólo 27% de los pacientes a los seis meses. Estos hallazgos se observaron a pesar del hecho de que sólo una plegadura fue visible en seis de 15 pacientes a los seis meses. La gastroplegadura también se ha implicado en una disminución en la sensibilidad al ácido.<sup>59</sup> En un estudio piloto de seis pacientes, quienes tuvieron una prueba de Bernstein positiva antes de la gastroplegadura, cuatro pacientes no presentaron ninguna sensibilidad al ácido cuatro semanas posterior a la gastroplegadura. La endosonografía posterior a la gastroplegadura ha mostrado engrosamiento excéntrico de la capa de músculo liso adyacente al sitio

de sutura en ambos modelos humano y porcino.<sup>60</sup> El examen histológico del modelo porcino indicó que el engrosamiento muscular se limitaba a la capa muscular circular en el sitio de sutura.

**Resultados clínicos. Estudios de cohorte.** El estudio inicial americano multicéntrico de gastroplegadura involucró a 64 pacientes de ocho sitios con ERGE sintomático, con o sin esofagitis erosiva (Savary-Miller grado 0-2), dependientes de uso continuo de fármacos antisecretores para el control de los síntomas, y reflujo ácido documentado por monitoreo de pH.<sup>54</sup> Para los propósitos de este estudio, el éxito en el tratamiento se definió como una disminución en la calificación de severidad de pirosis de 50%, utilizando un sistema de calificación no validado, en adición a una reducción en el uso de medicamentos antirreflujo a < cuatro dosis al mes a los seis meses. Los pacientes fueron aleatorizados a configuración lineal o circunferencial de plegadura. Un total de 79 gastroplegaduras fueron realizadas en los 64 pacientes, 52% lineales y 48% circunferenciales, que incluyeron retratamiento en 15 individuos. Dos plegaduras fueron colocadas en 46 pacientes, mientras que tres plegaduras fueron colocadas en 18 pacientes. Para la hipótesis del estudio (ie, disminución en la calificación de severidad de pirosis de 50%), se obtuvo éxito en 46.9% (95% IC, 34.7%-59.1%) por análisis de intención a tratar y 58.8% (95% IC, 45.3%-72.2%) por análisis por protocolo. Para la otra hipótesis del estudio, los IBPs fueron requeridos por 86% basalmente; a los seis meses de seguimiento, 62% de los individuos tomaban < cuatro dosis de medicamento mensualmente. Para los 51 pacientes en quienes el seguimiento de seis meses fue disponible, la frecuencia de pirosis y la severidad, así como la regurgitación disminuyeron significativamente. Las calificaciones del SF-36 mejoraron a los seis meses en dos de las subescalas: funcionamiento social y dolor corporal. El tiempo promedio de exposición al ácido disminuyó desde 9.63% de manera basal hasta 8.5% ( $p < 0.011$ ) a los seis meses en los 29 pacientes con seguimiento. Sin embargo, no hubo cambios en la presión del EEI o grado de esofagitis. No hubo diferencias en ningún resultado relacionado con la colocación lineal o circunferencial de las suturas. Los resultados a corto plazo están disponibles de un estudio en un solo centro de 53 pacientes de Alemania con ERGE sintomático, con o sin esofagitis erosiva, dependientes de IBPs con al menos control parcial de los síntomas, y con reflujo ácido documentado por monitoreo de pH.<sup>61</sup> Para los propósitos de este estudio, el éxito del tratamiento se definió como una disminución en la calificación de se-

veridad de pirosis de una magnitud no definida utilizando un sistema de calificación no validado, satisfacción del paciente con el procedimiento o reducción en el uso de la terapia antisecretora de 50%. Cada paciente recibió un mínimo de dos plegaduras, pero la configuración no fue proporcionada. Treinta y cuatro de los 53 pacientes (64%) fueron definidos como respondedores a los tres meses. Una disminución en el uso de IBPs de al menos 50% fue obtenida en 39 de los 53 pacientes (73.6%), y la calificación promedio de la severidad de pirosis mejoró desde 70.1 (IQR, 49.9-83.5) hasta 15.4 (IQR, 3.5-40.3) a los tres meses posterior a la intervención. Schiefke y cols., subsecuentemente, incrementaron el tamaño de la cohorte de Leipzig descrita previamente a 70 pacientes y extendieron el seguimiento a 18 meses.<sup>62</sup> Utilizando los mismos objetivos finales combinados descritos previamente, el índice de respuesta a los 18 meses declinó a sólo 20%. En general, existió una mejoría continua de la calificación de síntomas de pirosis, el cual disminuyó de un promedio de 58.2 (IQR, 41.0-76.3) de manera basal hasta 36.8 (IQR, 14.4-46.1) ( $p = 0.001$ ) a los 18 meses. Únicamente 6% de los pacientes estuvieron completamente libres de terapia con IBPs. En términos de mediciones objetivas, no hubo un cambio significativo en severidad de esofagitis o presión del EEI, aunque la longitud promedio del EEI aumentó desde 3.0 cm (IQR, 2.0-3.5) hasta 3.2 cm (IQR, 2.0-4.0) ( $p < 0.05$ ). En los 54 pacientes que acordaron continuar el seguimiento con la medición de pH a los 12 meses, no se detectó reducción significativa de la exposición al ácido en el esófago distal de los valores basales, aunque 16 de 54 sujetos (28%) normalizaron sus estudios de pH. A los 18 meses posterior al procedimiento de EndoCinch, los investigadores reportaron el haber encontrado todas las suturas *in situ* en sólo 12 de 70 sujetos (17%), mientras que no se encontraron suturas en 18 de 70 (26%). Existe seguimiento disponible de un año de un estudio de un centro en Irlanda de 22 pacientes quienes fueron sometidos al procedimiento EndoCinch que consistió en dos plegaduras colocadas de manera longitudinal a 1 y 2 cm por debajo de la unión escamo-columnar.<sup>52</sup> El objetivo final primario no fue establecido, y se evaluaron múltiples resultados. El promedio de calificación de pirosis, evaluado por un cuestionario no validado se redujo de 19.22 basal hasta 7.5 a los 12 meses ( $p < 0.0001$ ). La calificación de reflujo se redujo de un promedio de 2.27 basal a 0.86 a los 12 meses ( $p < 0.001$ ). La evaluación de la calidad de vida QOL-RAD mostró una mejoría significativa al compararse con los niveles basales reportados en todos los parámetros.

El uso de IBPs disminuyó desde 100% basal hasta 36% a los 12 meses posprocedimiento. El tiempo de exposición al ácido y la presión del EEI no variaron a los tres meses posprocedimiento. Se observó en la evaluación endoscópica de las plegaduras a los tres meses que todas las plegaduras se encontraban intactas en 17 pacientes (77%), una de las plegaduras desapareció en tres pacientes, y las dos plegaduras desaparecieron en dos pacientes. Existen datos disponibles de un año de 36 pacientes dependientes de IBPs con ERGE y estudios de pH de 24 horas anormales de un centro en Alemania.<sup>63</sup> La técnica involucró dos o tres plegaduras gástricas, y el retratamiento se permitió en cinco pacientes. Al año, sólo 10% de las suturas se encontraban en su posición original; 74% de las suturas se perdieron totalmente y 16% se aflojaron. Los síntomas de pirosis presentaron mejoría en 39% y se eliminaron por completo en 14%, aunque la medida utilizada para evaluar los síntomas no fue especificada. El uso de IBPs se eliminó por completo en 20% de los pacientes, y los estudios de pH esofágico mejoraron en 66% de los pacientes y se normalizaron en 14% a un año. Los datos de dos años de seguimiento se encuentran ahora disponibles para 85 pacientes de un estudio multicéntrico de EU.<sup>51</sup> El grupo de estudio fue diferente de otros estudios debido a que los pacientes con patologías como hernia hiatal > 2 cm, esófago de Barrett, y cirugía previa antirreflujo fallida fueron permitidos, además de los criterios usuales de inclusión para los síntomas crónicos de ERGE que responden a la terapia antisecretora y a la exposición esofágica anormal al ácido. Los pacientes fueron tratados con 1-3 plegaduras colocadas en una configuración lineal o circunferencial. Los objetivos primarios finales fueron mejoría en la calificación de los síntomas de ERGE y eliminación o reducción > 50% en el uso de IBPs. A los dos años de seguimiento, la calificación promedio de la severidad de pirosis disminuyó desde 72 (IQR, 48-90) de los valores basales hasta 16 (IQR, 3.5-53) ( $p < 0.0001$ ). De manera similar, la calificación promedio de los síntomas de reflujo disminuyó desde 2 (IQR, 1-3) hasta 1 (IQR, 0-1) ( $p < 0.0001$ ). No hubo o fueron ocasionales los síntomas de pirosis o regurgitación en 51% y 77% de los pacientes, respectivamente, a los dos años. Los IBPs fueron suspendidos completamente en 41% a los dos años.

**Estudios clínicos controlados.** Tres estudios clínicos controlados-simulados han sido reportados únicamente en forma de resumen. El primer estudio por Rothstein y cols. fue de un solo centro de 34 pacientes aleatorizados a gastroplegadura EndoCinch con cuatro plegaduras cir-

confuenciales o plegadura simulada.<sup>64</sup> El procedimiento simulado en este estudio involucró el preparar a los pacientes como si fuera para una intervención "real" con uso similar de sedación intravenosa conciente, el paso y colocación de un sobretubo y el intercambio de endoscopios en un patrón que imitara el verdadero procedimiento Endo-Cinch. Ninguno de los pacientes o el coordinador del estudio conocían la asignación mientras que el endoscopista y los asistentes en la sala si lo estaban. A los tres meses de seguimiento, hubo diferencia significativa en la frecuencia de pirosis ( $p = 0.049$ ), tiempo de exposición al ácido ( $p = 0.013$ ), y la suspensión de medicamentos supresores de ácido entre los dos grupos ( $p = 0.012$ ). El tiempo de exposición al ácido se normalizó en sólo dos de los pacientes tratados (12.5%). Sin embargo, no existieron diferencias en cuanto a severidad de pirosis, regurgitación, presión del EEI, calificación de calidad de vida o en la calificación del SF-36 entre los dos grupos. En un estudio clínico controlado simulado realizado en un centro se evaluaron a 47 pacientes con síntomas diarios de ERGE, una pHmetría de 24 horas anormal y hernias hiatales  $\leq 3$  cm.<sup>65</sup> Se colocaron dos o tres plegaduras longitudinales en aquellos aleatorizados para tratamiento activo. La recurrencia se definió de forma diferente en este estudio: requerimiento de IBPs para mejoría de pirosis, dos días consecutivos con síntomas moderados o tres días consecutivos con síntomas leves. La gastroplegadura se realizó en 22 pacientes mientras que 25 recibieron el procedimiento simulado. Al año, 19 de los 22 pacientes a los que se les realizó gastroplegadura y los 25 pacientes tratados de forma simulada experimentaron recurrencia de acuerdo con los criterios mencionados previamente. La mayoría de las recurrencias ocurrieron en el primer mes. Asimismo, no existieron diferencias en la exposición esofágica al ácido, uso de medicamentos o calificaciones de calidad de vida entre los dos grupos al concluir el estudio. En contraste, los datos preliminares de un tercer estudio clínico controlado-simulado de gastroplegadura endoscópica demostraron cierta mejoría a los tres meses.<sup>66</sup> Éste fue un estudio en un solo centro de 45 pacientes con síntomas diarios de ERGE, monitoreo anormal de pH de 24 horas, hernia hiatal  $\leq 3$  cm, y esofagitis LA grado B o menor. Los 15 pacientes en el grupo de tratamiento recibieron tres plegaduras (la configuración no fue descrita) y estos pacientes fueron comparados con un grupo simulado de 17 y un grupo observacional de 13. A los tres meses el grupo de la gastroplegadura tuvo una disminución significativa de los valores basales en la calificación de severidad de pirosis y en el uso de IBPs, pero sin dife-

rencia en la calificación de regurgitación, medidas de calidad de vida, o tiempo de exposición al ácido al compararse con los grupos control. De manera clara, estos tres estudios clínicos, aunque en forma de resumen, resaltan el sorprendente índice de respuesta simulada y la necesidad de estudios controlados aleatorizados de buen tamaño para entender la verdadera efectividad de las terapias endoscópicas para ERGE.

Los resultados a los tres meses pueden ser suficientes para determinar una diferencia del tratamiento simulado y el procedimiento real, mientras que el seguimiento a largo plazo a un año puede reflejar la inhabilidad de la sutura gástrica para llegar a ser una terapia duradera para ERGE.

**Uso en otras poblaciones.** Hasta hace poco, la gastroplegadura había sido descrita únicamente en pacientes con características de reflujo como se describió previamente, o sea, los pacientes sintomáticos con exposición anormal al ácido, esofagitis de bajo grado, hernia hiatal pequeña, sin historia de cirugía antirreflujo y sin esófago de Barrett. Estudios observacionales recientes han examinado el impacto del EndoCinch en otros grupos de pacientes con ERGE. Un estudio de un solo centro en Bélgica examinó el efecto de la gastroplegadura endoscópica en 20 pacientes refractarios a la terapia con altas dosis de IBPs.<sup>53</sup> Todos los pacientes tenían exposición esofágica anormal al ácido en el monitoreo de pH. Los objetivos finales primarios y secundarios no fueron definidos. Sin embargo, múltiples resultados fueron evaluados, incluyendo síntomas (combinación de 14 síntomas diferentes típicos y atípicos), uso de medicamentos antisecretores, y monitoreo de pH. Se realizaron tres plegaduras en cada sujeto: dos plegaduras circunferenciales por debajo de la unión esofagogástrica aproximadamente a 120° una de otra y una tercera plegadura 1 cm debajo de la unión esofagogástrica. Es de notar, que 11 pacientes requirieron tratamiento por síntomas persistentes posterior a la intervención inicial. Las calificaciones promedio de los síntomas mejoraron desde  $11.6 \pm 1.3$  en los valores basales hasta  $7.1 \pm 1.0$  a un año ( $p < 0.05$ ). Únicamente seis individuos (30%) se encontraban sin tratamiento con IBPs a un año. De los cuatro pacientes con esofagitis al inicio, tres pacientes tuvieron el mismo grado a los 12 meses y un paciente tuvo mejoría completa. A un año, la exposición esofágica al ácido mejoró desde  $17\% \pm 2.5\%$  hasta  $9.1\% \pm 1.4\%$  ( $p < 0.01$ ), pero la normalización de la exposición al ácido se obtuvo únicamente en seis pacientes (30%). Liu y cols. examinaron la gastroplegadura en un grupo mixto de 25 pacientes con síntomas clásicos de ERGE que incluyó a

cuatro pacientes con esófago de Barrett, tres pacientes con hernia hiatal  $> 3$  cm, y cuatro pacientes con cirugía antirreflujo previa.<sup>67</sup> De manera importante, la exposición al ácido en 24 horas fue totalmente normal en nueve pacientes y únicamente en límite anormal por la escala de DeMeester en los 16 pacientes restantes. La gastroplegadura se realizó 2 cm por debajo de la unión esofagogástrica con dos o tres plegaduras a la discreción del endoscopista. Los objetivos finales primarios fueron mejoría en la calificación de síntomas de pirosis y frecuencia de regurgitación mediante un cuestionario no validado. El objetivo final secundario fue el uso de medicamentos. El seguimiento en este estudio fue variable, desde seis a 21 meses y no fue estandarizado como en los estudios previos. En los 24 pacientes con seguimiento disponible, las calificaciones de pirosis disminuyeron desde 48 hasta 17 ( $p < 0.001$ ) y las calificaciones de regurgitación disminuyeron desde 1.8 hasta 0.7 ( $p < 0.01$ ). El uso de IBPs disminuyó desde  $11.5 \pm 4.2$  dosis por semana hasta  $5.3 \pm 3.6$  dosis por semana a un promedio de 12 meses de seguimiento, con el 50% de los pacientes sin requerimientos de IBPs. El seguimiento endoscópico en 10 pacientes reveló plegaduras intactas en cinco pacientes y flojas o ausentes en otros cinco pacientes. La gastroplegadura ha sido estudiada en un número limitado de pacientes posterior a la cirugía antirreflujo fallida en niños.<sup>68,69</sup>

**Comparación de sutura endoscópica con funduplicación Nissen laparoscópica.** Varios estudios han comparado la gastroplegadura endoscópica con la cirugía antirreflujo. Un estudio de casos y controles examinó los síntomas mediante un cuestionario validado (ERGE-HRQL) y la satisfacción del paciente a los tres meses posprocedimiento en 54 pacientes y no encontró diferencias en las calificaciones promedio de los síntomas posprocedimiento entre los dos grupos.<sup>70</sup> La satisfacción de los pacientes fue mayor en el grupo de cirugía (96%) comparado con el de gastroplegadura (78%) ( $p < 0.01$ ). Sin embargo, la relevancia de los resultados a las seis semanas, dado el análisis de los datos a largo plazo descritos previamente, es cuestionable. Otro estudio de 87 pacientes consecutivos referidos de un solo gastroenterólogo para gastroplegadura o cirugía antirreflujo laparoscópica reveló menor uso de medicamentos en el grupo de cirugía durante un seguimiento promedio de ocho meses.<sup>71</sup> Los resultados de una revisión sistemática de estudios publicados de terapia con EndoCinch para el tratamiento de ERGE se suman en el *cuadro 4*.

**Seguridad. Eventos adversos clínicos.** Una revisión de los estudios clínicos reportados previamente descri-

ben eventos adversos raros que requirieron hospitalización o intervenciones. Un paciente con fiebre y dolor presentó aire mediastinal.<sup>54</sup> Fue tratado de manera exitosa con antibióticos intravenosos sin cirugía. Existen reportes de hemorragia que requirieron transfusión o intervención endoscópica.<sup>51,52</sup> También existe un reporte de neumonía por aspiración que requirió antibióticos intravenosos.<sup>67</sup> La mayoría de los eventos son transitorios. Los eventos adversos en el estudio multicéntrico inicial de Estados Unidos de América incluyeron faringitis en 31%, dolor torácico en 16%, vómito en 14%, dolor abdominal en 14%, hipoxia en 6%, hemorragia en 3%, un desgarramiento mucoso por el sobretubo en 3%, y perforación por sutura en 2%.<sup>54</sup> Otros estudios describen faringitis/dolor faríngeo en 27%-57% y disfagia en 1%-8%.<sup>51,52,58,63,67,71</sup>

*Reporte de caso de evento adverso.* Existe un reporte de caso de una perforación en la unión esofagogástrica posterior a la gastroplegadura.<sup>72</sup> Esta mujer de 29 años desarrolló un abdomen agudo varias horas después de la colocación de una plegadura única. La evaluación radiológica reveló extravasación de contraste en la porción intraabdominal del esófago. La paciente fue tratada exitosamente con reparación laparoscópica de la perforación en conjunción con una funduplicación de Nissen. El curso clínico subsecuente de la paciente fue sin alteraciones.

*Base de datos de eventos adversos de la FDA MAUDE.* Hasta agosto 30 de 2005, una búsqueda de la base de datos de eventos adversos de la FDA MAUDE para el EndoCinch reveló un reporte de disfunción del dispositivo y un reporte de evento adverso. El evento adverso fue una hemorragia posprocedimiento que requirió transfusión sanguínea y una estancia hospitalaria de dos días. Al momento del procedimiento, se observó un hematoma en el sitio de la plegadura.

### Dispositivo de sutura endoscópica

El dispositivo de sutura endoscópica fue examinado en un estudio.<sup>73</sup> Los resultados de tres meses en 20 pacientes mostraron retención de únicamente 12% de todas las plegaduras con una pobre respuesta clínica. Este dispositivo se encuentra fuera del mercado.

### Plegadura endoscópica de amplio grosor

*Técnica.* El sistema de plegadura endoscópica de amplio grosor hace pasar dos agujas a través del tejido cercano a la unión esofagogástrica para crear un acercamiento de amplio grosor de serosa a serosa en el estómago proximal.<sup>74,75</sup> El sistema de primera generación de plegadura incluye un instrumento reusable con dos canales de trabajo, una para un retractor de tejido y uno

#### CUADRO 4

#### REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LOS ESTUDIOS PUBLICADOS DE PLEGADURA GÁSTRICA PARA EL TRATAMIENTO DE ERGE: ENDOCINCH

Autor (no. Referencia) año	Intervención	Diseño del estudio	No. de sujetos	Duración del estudio (meses)	Evaluación de la respuesta	Resultados	Comentarios
Filipi y cols., <sup>54</sup> 2001	EndoCinch	Cohorte un centro hospitalario	64	6	Disminución de la calificación de severidad de pirosis 50%	46.9%	Cuestionario no validado
					Calificación de pirosis (promedio)	62.7 ± 18.6 → 17.0 ± 20.2	p < 0.0001 Cuestionario no validado
					SF 36	Mejóro en las 2 subescalas	
					Uso de medicamentos	100% → 38% con > 4 dosis/mes	
					pH de 24 hrs (promedio)	9.63 ± 6.8 → 8.50 ± 8.3	p = 0.011 Datos de pH de 6 meses en 29

					EEIP	Sin cambios	pacientes
					Grado promedio de esofagitis	Sin cambios	
Mahmood y cols., <sup>52</sup> 2003	EndoCinch	Cohorte Un solo centro hospitalario	26	12	Calificación de síntomas de pirosis (promedio)	19.22 → 7.5	p < 0.0001 Calificación de pirosis evaluada por un instrumento no validado y no se proporcionó desviación estándar
					Calificación de regurgitación (promedio)	2.27 → 0.86	p < 0.0001 Calificación de regurgitación evaluada por un instrumento no validado y no se proporcionó desviación estándar
					QLORAD Uso de IBPs EEI	Mejoría 100% → 36% Sin cambios	p < 0.01
Schiefke y cols. y, <sup>61</sup> 2004	EndoCinch	Cohorte Un solo centro hospitalario	53	3	Calificación de pirosis (promedio)	70.1 → 15.4	Calificación de pirosis evaluada por un instrumento no validado
					Disminución de 50% en uso de IBPs	74%	No se proporcionó información estadística para las variables de respuesta p = 0.002 p < 0.001
Liu y cols., <sup>67</sup> 2004	EndoCinch	Cohorte Un solo centro hospitalario	25	6 → 21 (promedio) 12)	Calificación de pirosis (promedio)	48 → 17	p < 0.01
					Calificación de frecuencia de regurgitación	1.8 → 0.7	Calificación de frecuencia de pirosis y regurgitación evaluada por un instrumento no validado
					Cese de IBPs	50%	Población mezclada incluyendo fallas quirúrgicas, esófago de Barrett y hernias hiatales grandes p = 0.049
Rothstein y cols., <sup>64</sup> 2004	EndoCinch vs simulado	Estudio clínico controlado, aleatorizado	34	3	Frecuencia de pirosis	Plegadura mejor a simulado	
					Severidad de pirosis	No diferencia	
					Regurgitación	No diferencia	
					Calidad de Vida	No diferencia	

					SF 36	No diferencia	
					Uso diario de medicamentos	Plegadura mejor a simulado	p = 0.012
					pH 24 horas	Plegadura mejor a simulado	p = 0.013
Arts y cols., <sup>53</sup> 2005	EndoCinch	Cohorte Un solo centro hospitalario	20	12	EEIP Calificación de síntomas (promedio)	No diferencia 11.6 ± 1.3 → 7.1 ± 1.0	p < 0.05
					Cese de IBPs	30%	
					pH de 24 hrs (promedio) (% tiempo pH < 4)	17.0 ± 2.5 → 9.1 ± 1.4%	p < 0.05 pH normalizado en 30%
					Esofagitis erosiva	¾ sin cambios	La calificación de síntomas evaluada por un instrumento no validado
Abou-Rebyeh y cols., <sup>63</sup> 2005	EndoCinch	Cohorte Un solo centro hospitalario	38	12	Mejoría en síntomas de pirosis	39%	No se proporcionó el instrumento para evaluar síntomas de ERGE
					Cese de IBPs	20%	
					Normalización de pH EEIP	14%	
Chen y cols., <sup>51</sup> 2005	EndoCinch	Cohorte, multicéntrico	85	24	<b>Calificación de síntomas de pirosis (promedio)</b>	72 → 16	<b>p &lt; 0.0001</b>
					<b>Calificación de síntomas de regurgitación (promedio)</b>	2 → 1	<b>p &lt; 0.0001</b>
					<b>Uso de IBPs (eliminación o reducción)</b>	69%	<b>Población mixta con esófago de Barrett, hernia hiatal &gt; 2 cm, esofagitis grado 3 (Savary-Miller) y previa cirugía antirreflujo</b>
Park y cols., <sup>68</sup> 2005	EndoCinch vs. simulado	Estudio clínico controlado, aleatorizado	47	12	Recurrencia de síntomas	No diferencia	Def. de recurrencia: IBPs requeridos para alivio de pirosis, > 1 día de pirosis severa, 2 días consecutivos con síntomas moderados o 3 con síntomas leves
					Calidad de vida	No diferencia	
					pH de 24 horas	No diferencia	
					Uso de medicamentos	No diferencia	
Schwartz y cols., <sup>66</sup> 2005	EndoCinch vs. simulado vs. observación	Estudio clínico controlado, aleatorizado	45	3	Calificación de pirosis	Plegadura mejor que simulado u observación	p = 0.01
					Calificación de regurgitación	No diferencia	
					Calidad de vida	No diferencia	
					Uso de IBPs	Plegadura mejor que simulado u observación	p = 0.01
					pH 24 horas	No diferencia	
					Manometría	No diferencia	

para el paso de un endoscopio, un implante de sutura de uso único, un retractor endoscópico de tejido y un sobretubo estándar. El sistema de segunda generación puede ser avanzado sin sobretubo y acepta un endoscopio pediátrico pequeño para visualizar el campo operacional. El instrumento NDO es reusable después de su procesamiento y despliega un implante de sutura de uso único. El instrumento NDO tiene controles en la manivela del instrumento que permite retroflexión del extremo distal, apertura y cierre de los brazos del instrumento y colocación del implante. Existen dos canales en el instrumento: uno para la inserción del endoscopio y otro para la inserción del retractor de tejido. El retractor de tejido es un dispositivo similar a un sacacorchos de acero inoxidable diseñado para enganchar el tejido del área que será plegada. El implante, que consiste de material de sutura preanudado con collarines de politetrafluoroetileno, es cargado en los brazos del instrumento. La nueva versión del instrumento presenta cartuchos de uso único que se montan en los brazos del instrumento. La plegadura endoscópica se realiza posterior a una endoscopia diagnóstica inicial para visualizar los puntos de referencia. En la iteración inicial de este dispositivo, se pasa una guía Savary a través del endoscopio y un sobretubo se avanza hacia el estómago sobre un dilatador tipo Savary.<sup>76</sup> La guía y el dilatador son subsecuentemente removidos, y el instrumento de plegadura endoscópica y el ensamble del endoscopio son llevados hacia el estómago. El sobretubo se retrae a una posición proximal a la unión esofagogástrica. La nueva versión del instrumento puede pasar directamente sobre una guía sin la necesidad de un sobretubo. El endoscopio, que se ha pasado a través del centro hueco del instrumento NDO, es llevado subsecuentemente hacia el estómago y se retroflexiona para permitir la visualización y el correcto posicionamiento del instrumento NDO. Después de haber identificado un área para la plegadura, los brazos del instrumento se abren de manera amplia y el retractor de tejido se avanza y se inserta de manera profunda en el tejido previamente seleccionado, generalmente dentro de 1 cm distal a la unión esófago-gástrica. Este catéter está diseñado para enroscarse en el tejido y atrapar las estructuras musculares en la unión esofagogástrica. Mientras las capas musculares profundas se enganchan por el retractor de tejido se observará un tendido de la mucosa superficial. El grosor completo de la pared gástrica capturado con el retractor es jalado hacia el ápex de los brazos abiertos del instrumento. Los brazos del instrumento se cierran juntos y un implante de sutura de monofilamento preanudado es desplegado para fijar el

tejido en aposición justo por debajo de la unión esofagogástrica. Los brazos del instrumento se abren para liberar el tejido plegado; el dispositivo de retracción del tejido se desengancha de la pared gástrica y se regresa a su canal. Los brazos del instrumento se cierran de nuevo de manera subsecuente para permitir el retiro del instrumento NDO en la posición recta. En los resultados de los estudios iniciales descritos en el siguiente texto, sólo una plegadura fue realizada. El tiempo promedio del procedimiento en el estudio de cohorte multicéntrico fue de 17.2 minutos.<sup>76</sup>

**Mecanismo de acción.** Los estudios animales han confirmado que la aposición del tejido serosa a serosa puede ser obtenida sin involucramiento del tejido adyacente.<sup>75</sup> El mecanismo de acción y colocación correcta de la plegadura de amplio grosor fueron estudiados en un modelo de estómago porcino *ex vivo* en el cual las plegaduras *ex vivo* se realizaron en uno de cuatro cuadrantes dentro de 1 cm de la unión esofagogástrica.<sup>75</sup> Las presiones gástricas basales se incrementaron aproximadamente ocho veces.

**Resultados clínicos. Estudio piloto.** El estudio piloto inicial en humanos del plegador NDO fue realizado en seis pacientes con ERGE en India.<sup>77</sup> Estos individuos presentaban reflujo sintomático que respondía parcialmente a la terapia de supresión de ácido y con exposición esofágica anormal al ácido. Los objetivos primarios finales incluyeron seguridad, reproducibilidad y durabilidad de la técnica. Los objetivos secundarios incluyeron el efecto del tratamiento en las calificaciones de los síntomas y calidad de vida. La plegadura fue realizada exitosamente en seis de siete pacientes. Un paciente fue sometido a funduplicatura de Nissen seis meses después de una plegadura exitosa debido a persistencia de los síntomas. Todos los pacientes tenían una plegadura intacta a los seis meses. Las calificaciones del ERGE-HRQL mejoraron en todos los pacientes, y las calificaciones promedio del SF-36 de calidad de vida también mejoraron a los 12 meses.

**Estudio de cohorte.** Pleskow y cols. reportaron los resultados de seis meses de un estudio norteamericano multicéntrico, abierto en el 2004.<sup>76</sup> El objetivo final primario de este estudio fue el efecto de la plegadura en los síntomas de ERGE al medirse por el ERGE-HRQL a los tres meses, con un objetivo de obtener una mejoría  $\geq 50\%$ . Los objetivos secundarios incluyeron una reducción en el uso de medicamentos antiseoretos, calidad de vida utilizando el SF-36, exposición esofágica al ácido, y manometría esofágica con correc-

ciones realizadas para comparaciones múltiples. Se incluyeron 64 pacientes en siete sitios con ERGE sintomático y exposición anormal al ácido quienes respondían a terapia antisecretora. Se excluyeron los individuos con hernia hiatal > 2 cm, esofagitis de alto grado (Savary-Miller grado 3 o mayor) y esófago de Barrett. La evaluación del seguimiento se realizó al mes, tres y seis meses después del tratamiento. Las calificaciones de ERGE-HRQL mejoraron de un promedio de 20.2 en los valores basales sin terapia alguna a 7.9 ( $p = 0.018$ ). Por análisis de intención a tratar, 64% de los pacientes lograron una reducción de > 50% en las calificaciones de ERGE-HRQL. Estos hallazgos se mantuvieron durante el seguimiento a los seis meses. Para los resultados secundarios, las calificaciones del SF-36 mejoraron de manera significativa; 65% de los pacientes fueron capaces de suspender todos los medicamentos antisecretores a los seis meses y 74% suspendieron completamente la terapia con IBPs. La exposición esofágica al ácido mejoró de un promedio de 10% (IQR, 6.4-15.6) hasta 8% (IQR, 4.5-13.1) y se normalizó en 30% de los pacientes a los seis meses. La presión del EEI no presentó cambios. Subsecuentemente, los datos de 12 meses de esta misma cohorte se encontraron disponibles.<sup>78</sup> El promedio de las calificaciones del ERGE-HRQL a los 12 meses permanecieron con mejoría desde 20.1 en los niveles basales sin terapia hasta 9.8 ( $p = 0.018$ ). Por análisis de intención a tratar, 55% de los pacientes lograron una reducción de > 50% en las calificaciones ERGE-HRQL y 68% de los pacientes permanecieron sin IBPs.

*Estudios clínicos.* No se ha publicado un estudio simulado-controlado, aunque recientemente se completó un estudio internacional, multicéntrico, aleatorizado y controlado de 159 sujetos. Los resultados de una revisión sistemática de los estudios publicados de la terapia de plegadura con NDO para el tratamiento de ERGE se resumen en el *cuadro 5*.

## Seguridad

*Eventos adversos clínicos.* En el estudio clínico multicéntrico, los eventos adversos incluyeron faringitis (41%), dolor abdominal (20%), dolor torácico (17%), disfagia (11%), y náusea (6%).<sup>76</sup> Sin embargo, se reportaron eventos adversos serios en seis sujetos. Dos pacientes desarrollaron disnea durante el procedimiento, la cual requirió intubación orotraqueal y propofol para evitar compromiso de la vía aérea causado por el sobretubo esofágico. Un paciente cursó con neumotórax, el cual fue manejado de manera conservadora. Dos pacien-

tes desarrollaron neumoperitoneo; uno fue sometido a exploración laparoscópica la cual no mostró perforación, y el otro presentó un desgarro de la mucosa gástrica que fue reparado endoscópicamente con clips y manejado conservadoramente con antibióticos. El último evento adverso fue una abrasión mucosa en el fundus.

*Base de datos de eventos adversos de la FDA MAUDE.* Hasta agosto 30 de 2005, una búsqueda en la base de datos de eventos adversos de la FDA MAUDE para el plegador NDO mostró dos reportes de eventos adversos serios en 2005. Un paciente desarrolló una perforación esofágica posterior a un despliegue no exitoso del implante, necesitando toracotomía para reparar un desgarro esofágico de grosor amplio. Un segundo paciente se reportó con dolor abdominal y leucocitosis, los cuales se resolvieron después de una breve hospitalización.

## Dispositivo antirreflujo Syntheon

Este plegador de amplio grosor coloca un implante único de titanio en el cardias gástrico, creando una aposición serosa a serosa y una alteración de la anatomía del estómago proximal similar a la del dispositivo NDO. Por el contrario al instrumento NDO, el dispositivo Syntheon se avanza en una guía hacia el estómago y un endoscopio se inserta y se avanza a un lado y se retroflexiona para observar el procedimiento. Recientemente se completó un estudio multicéntrico, y los resultados deberán conocerse en un futuro cercano.

## LIMITACIONES DE LOS DATOS ACTUALES

Como lo demuestra esta revisión, además de dos estudios controlados-simulados relativamente pequeños, la mayoría de los datos en terapia endoscópica para ERGE se derivan de estudios de cohorte o pequeñas series de casos. Otras deficiencias importantes en el diseño de los estudios que ameritan mayor análisis también caracterizan a estos estudios. Los criterios basados en la evidencia para interpretar estudios acerca de tratamiento proporcionan un marco para examinar algunas de las limitaciones de los datos actuales.<sup>79</sup>

## Diseño de estudios

¿Por qué el énfasis en estudios clínicos controlados aleatorizados en lugar de estudios observacionales? Los estudios clínicos controlados, aleatorizados, son el estándar de oro para evaluar intervenciones terapéuticas.

**TABLA 5**  
**REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LOS ESTUDIOS PUBLICADOS DE LA PLEGADURA GÁSTRICA PARA EL TRATAMIENTO DE**  
**ERGE: PLEGADURA DE AMPLIO GROSOR**

Autor (no. Referencia) año	Intervención	Diseño del estudio	No. De sujetos	Duración del estudio (meses)	Evaluación de la respuesta	Resultados	Comentarios
Chuttani y cols., <sup>77</sup> 2003	Plegadura de amplio grosor	Piloto	7	12	ERGE-HQRL (promedio)	18.8 ± 5.9 → 4.6 ± 5.6	No se proporcionaron estadísticas
					Calificación del índice de síntomas GI (promedio)	6.8 ± 1.8 → 1.8 ± 1.4	
					SF-36 físico	34.6 ± 7.4 → 44.8 ± 5.49	
Pleskow y cols., <sup>76</sup> 2004	Plegadura de amplio grosor	Cohorte, multicéntrico	64	6	<b>ERGE-HQRL (mediana)</b>	19 → 5	<b>p &lt; 0.001</b>
					Calificación del índice de síntomas GI (mediana)	2.0 → 1.0	No se proporcionaron estadísticas
					SF-36 físico (mediana)	50 → 55	p < 0.0001
					Uso de IBPs pH 24 hrs (mediana) (% tiempo pH < 4)	92% → 26% 10% → 8%	p < 0.008
Pleskow y cols., <sup>78</sup> 2005	Plegadura de amplio grosor	Cohorte	64	12	<b>EEIP</b> <b>ERGE-HQRL (mediana)</b>	Sin cambios 19 → 7	<b>p &lt; 0.001</b>
					Calificación del índice de síntomas GI (mediana)	2.0 → 1.0	p < 0.0001
					SF-36 físico (mediana)	50 → 54	p < 0.0001
					Uso de IBPs	92% → 32%	

Nota: Los objetivos primarios, cuando se establecieron, aparecen en negrita.

Primero, la aleatorización de los pacientes distribuye los factores pronósticos, conocidos y no conocidos, igual entre los grupos de intervención y comparación.<sup>79</sup> Segundo, los pacientes en estudios no aleatorizados tienen una tendencia mayor a mostrar un efecto de magnificar los resultados del tratamiento en comparación con los vistos en estudios controlados, aleatorizados.<sup>79</sup> Además, la respuesta placebo en los dos estudios controlados-simulados publicados fue de 30%-50% para los objetivos

finales primarios, disminuyendo aún más el efecto de magnificación del tratamiento (una diferencia absoluta de aproximadamente 30% y un número necesario a tratar de tres para ganar un respondedor más a la terapia).<sup>16,36</sup>

De manera similar, el esquema ciego para el paciente y el investigador es crítico para disminuir el sesgo en los estudios clínicos. El conocimiento de la terapia recibida puede afectar las respuestas del paciente y comúnmente resulta en una evaluación sesgada de los resultados, es-

pecialmente los subjetivos.<sup>80</sup> Por lo tanto, los estudios no ciegos tienden a demostrar mayores efectos del tratamiento que los estudios ciegos.<sup>79,80</sup> Sin embargo, debe reconocerse que el esquema ciego completo en los estudios simulados de estos dispositivos probablemente es imposible. Por ejemplo, en los estudios simulados-controlados de Enteryx y Stretta, el dolor torácico fue mucho más frecuente en el brazo activo que en el simulado, evidenciando de manera efectiva el estudio para el investigador y/o paciente. Esta limitación probablemente persistirá a pesar del cuidado especial al diseño del estudio, ya que no sería ético el causar dolor de manera deliberada sin beneficio clínico posible al sujeto en el grupo simulado. Otro aspecto fundamental del diseño del estudio clínico es la definición de los objetivos finales primarios y secundarios. Los estudios clínicos son diseñados con un tamaño de muestra con suficiente poder para examinar el objetivo final primario, con objetivos secundarios típicamente de naturaleza exploratoria.<sup>79</sup> Desafortunadamente, la mayoría de los estudios de intervenciones endoscópicas están limitados en este aspecto. Pocos estudios tienen definiciones claras de objetivos finales primarios y secundarios y en su lugar frecuentemente enlistan una serie de objetivos finales juntos como el objetivo primario. De hecho, cuando se estudian múltiples objetivos finales, existe una gran probabilidad de encontrar una diferencia "significativa" sólo por casualidad. Los objetivos finales evaluados en los estudios señalados previamente variaron e incluyeron mediciones objetivas como exposición al ácido por monitoreo de pH, presión del EEI, y curación de esofagitis así como medidas subjetivas como calidad de vida, síntomas de ERGE, y uso de IBPs. Mientras que instrumentos validados como el SF-36 y el ERGE-HRQL han sido utilizados en algunos estudios para evaluar de manera más objetiva los cambios en los síntomas, otros estudios han fallado en no utilizar instrumentos validados, por lo tanto, cuestionando la validez de esos resultados. En la época actual, época de instrumentos de calificación validados e investigación en servicios de salud, no es apropiado o aceptable el uso de instrumentos no validados. La validez de medir el consumo de IBPs o el porcentaje de disminución del consumo de IBPs como medida primaria de éxito en el tratamiento no se conoce.

### **Magnitud del efecto del tratamiento**

Más allá de los dos estudios clínicos controlados-simulados, todos los datos evaluados hasta la fecha, no nos permiten determinar la magnitud del efecto del tra-

tamiento, llámese como las diferentes intervenciones endoscópicas se comparan con la terapia médica estándar, quirúrgica, placebo o cada una. Existe muy poca o ninguna información para permitirnos contestar estas preguntas. Sin embargo, con base en los estudios simulados actuales, parece que la magnitud del efecto del tratamiento es 30%-50% como máximo sobre el simulado (placebo), lo que significa que el número necesario a tratar con estos dispositivos es de 2-3 pacientes para obtener un éxito clínico.

### **Generalización**

Muchas de las series reportadas han utilizado múltiples centros y un gran número de investigadores quienes generalmente incluyen a un pequeño número de sujetos. Existen, ciertamente, cuestiones de curvas de aprendizaje observadas en los estudios iniciales que hacen que los resultados sean menos favorables en las manos de investigadores con menos experiencia, aunque permanece desconocida la curva de aprendizaje exacta para cualquiera de las técnicas. Finalmente, ¿qué pacientes fueron estudiados? Típicamente, los pacientes incluidos en los estudios discutidos tenían ERGE sintomático que respondía a IBPs, con hernias hiatales pequeñas ( $\leq 2$ ), exposición anormal al ácido, y esofagitis de bajo grado o ausente. Éste es el único grupo de individuos con ERGE para quienes estos datos de estudios clínicos y observacionales limitados deben aplicarse. Estos datos no nos permiten generalizar los resultados a otros pacientes, por ejemplo, aquellos con esofagitis de alto grado, hernias hiatales grandes, manifestaciones atípicas de ERGE, falla a terapia con IBPs, y complicaciones como estenosis, esófago de Barrett, o falla a tratamiento antirreflujo.

### **Índice riesgo-beneficio**

¿Valen el riesgo los beneficios de la terapia endoscópica? Los riesgos de terapias estándar, llámese supresión del ácido y terapia quirúrgica antirreflujo son ya conocidos, aunque los riesgos de décadas de supresión de ácido con IBPs permanecen desconocidos. Los riesgos de intervención endoscópica pueden determinarse por reportes de un número limitado de pacientes en estudios clínicos, reportes de caso, y reportes voluntarios de mercado como se describió previamente. Los últimos dos métodos son claramente deficientes, ya que no representan una evaluación sistemática de eventos adversos.

## Durabilidad

La ERGE es una enfermedad crónica, típicamente requiere terapia de por vida. La mayoría de los estudios de intervención endoscópica son a corto plazo e involucran un pequeño número de pacientes. Por lo tanto, se desconoce la durabilidad de estas tecnologías más allá de 1-2 años.

## Sugerencias para investigación futura

Los métodos endoscópicos para tratar ERGE han estado disponibles por aproximadamente cinco años. Dado los datos existentes y las limitaciones, vale la pena evaluar áreas de necesidades no alcanzadas en este campo antes de la diseminación clínica de estas técnicas. Las siguientes preguntas críticas necesitan ser atendidas para las tecnologías nuevas y existentes.

1. ¿Cuál es el mecanismo de acción de la técnica? Dichos estudios deben diseñarse consultando a expertos en fisiología esofágica y cirugía antirreflujo. En particular, el efecto de las intervenciones endoscópicas en la diseminación proximal de la columna de reflujo amerita mayor investigación.
2. ¿Cómo se comparan las técnicas existentes y en desarrollo con la terapia médica estándar o quirúrgica?
3. ¿Son las técnicas seguras a corto y largo plazo? Claramente, se necesitan más estudios clínicos y preclínicos rigurosos.
4. ¿Qué tan durables son las técnicas?
5. ¿Cuál es la población óptima de pacientes para la intervención?
6. ¿Qué habilidades técnicas se requieren, y cómo deben enseñarse?
7. ¿Cuál es la curva de aprendizaje para cada una de estas técnicas?

## RESUMEN

El procedimiento endoscópico antirreflujo óptimo debe ser efectivo, fácil de aplicar y seguro. No existe un dispositivo que cubra estos criterios con el diseño y estudio actual. Existe una variedad de técnicas endoscópicas para el tratamiento de ERGE que actualmente incluyen la liberación de energía por radiofrecuencia a la unión esofagogástrica y plegadura por sutura de los pliegues fúndicos proximales, pero no existen ya dispositivos que requieren inyección de agentes formadores de abultamiento o implantación de bioprótesis en la zona del EEI.

Enteryx fue retirado voluntariamente del mercado en septiembre 22 de 2005, y Gatekeeper fue retirado a finales de 2005 antes de su aprobación y no se espera que salga al mercado. Cada una de estas técnicas involucra la alteración de la anatomía de la unión esofagogástrica para disminuir el reflujo. Únicamente existen datos limitados en el mecanismo de acción de varias técnicas endoscópicas. Los estudios a la fecha de terapia endoscópica han incluido principalmente a pacientes dependientes de IBPs sin esofagitis severa. Cada una de estas técnicas provoca disminución de los síntomas de ERGE y la exposición esofágica al ácido, mientras que disminuyen de manera concomitante la necesidad de medicamentos antiseoretos. Los resultados de un estudio controlado-simulado de ablación por radiofrecuencia demostraron disminución de pirosis en el grupo de terapia activa comparado con el grupo simulado, pero sin diferencia en exposición al ácido o necesidad de medicamentos en los dos grupos a los seis meses. Un estudio controlado-simulado de Enteryx mostró disminución en el uso de IBPs y mejoró los síntomas en el brazo de terapia activa pero no se observó diferencia en la exposición esofágica al ácido entre los dos grupos. Para entender el papel de estas técnicas endoscópicas novedosas, se requerirán estudios controlados-simulados para cada nuevo dispositivo y técnica endoscópica, así como un seguimiento a largo plazo de por lo menos 3-5 años. La mayoría de los estudios de terapia endoscópica poseen sólo información limitada de seguimiento y los datos sugieren que algunas de estas técnicas no son durables en sus interacciones actuales. Cuestiones de seguridad a corto y largo plazos permanecen sin resolverse, pero se ha reportado un número de eventos adversos fatales o que ponen en riesgo la vida con estos dispositivos. Se desconocen las cuestiones económicas de todas estas técnicas para el paciente, el médico y la sociedad. Mientras nuevos dispositivos y avances en las técnicas endoscópicas antirreflujo pueden ofrecer mejores y más durables resultados, los datos actuales sugieren que no existen indicaciones definitivas para la terapia endoscópica en ERGE actualmente. Los médicos y pacientes deben estar conscientes de las limitaciones en la evidencia que existen con estos dispositivos a la fecha. Una cuestión agregada que puede ser relevante para aquellos que esperan mayor desarrollo en el campo de los dispositivos endoscópicos antirreflujo es el retiro de Enteryx y la suspensión del programa clínico de desarrollo de Gatekeeper. La mayoría de los dispositivos utilizados en gastroenterología son autorizados para su uso clínico por la FDA mediante un proceso conocido como 510K,

mientras que los cambios en el dispositivo y/o su aplicación son relativamente simples. Sin embargo, los dispositivos como Enteryx y Gatekeeper estaban aprobados o en el proceso de aprobación vía un proceso de aprobación de premercado. Los cambios en los dispositivos o en su aplicación (etiqueta) posterior a que se garantice su aprobación de premercado, son tediosos y caros y podrían requerir estudios clínicos para apoyar dichos cambios. Por esto, los fabricantes pueden estar renuentes a desarrollar dichos productos en el futuro. Esto puede alterar de manera sustancial a los productos endoscópicos antirreflujo desarrollados y llevarlos hacia adelante en los años por venir.

### AGRADECIMIENTO

El Comité de Práctica Clínica y Economía agradece a los siguientes individuos cuyas críticas a este manuscrito otorgaron una valiosa guía a los autores: Ikuo Hirano, MD, John M. Inadomi, MD, Stuart J. Spechler, MD, and Roy K. H. Wong, MD.

### REFERENCIAS

- Sandler RS, Everhart JE, Donowitz M, Adams E, Cronin K, Goodman C, et al. The burden of selected digestive diseases in the United States. *Gastroenterology* 2002; 122: 1500-11.
- Fass R, Fennerty MB, Vakil N. Nonerosive reflux disease-current concepts and dilemmas. *Am J Gastroenterol* 2000; 96: 303-14.
- Chiba N, De Gara CJ, Wilkinson JM, Hunt RH. Speed of healing and symptom relief in grade II to IV gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. *Gastroenterology* 1997; 112: 1798-810.
- Donnellan C, Sharma N, Preston C, Moayyedi P. Medical treatments for the maintenance therapy of reflux esophagitis and endoscopic negative reflux disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 2: CD003245.
- Laheij RJ, Sturkenboom MC, Hassing RJ, Dieleman J, Stricker BH, Jansen JB. Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs. *JAMA* 2004; 292: 1955-60.
- Lundell L, Miettinen P, Myrvold HE, Pedersen SA, Liedman B, Hatlebakk JG, et al. Continued (5-year) followup of a randomized clinical study comparing antireflux surgery and omeprazole in gastroesophageal reflux disease. *J Am Coll Surg* 2001; 192: 172-81.
- Spechler SJ, Lee E, Ahnen D, Goyal RK, Hirano I, Ramirez F, et al. Long-term outcome of medical and surgical therapies for gastroesophageal reflux disease: follow-up of a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 2331-8.
- Triadafilopoulos G, Utley DS. Temperature-controlled radiofrequency energy delivery for gastroesophageal reflux disease: the Stretta procedure. *J Laparoendosc Adv Surg Tech* 2001; 1: 333-9.
- Lufti RE, Torquati A, Richards WO. The endoscopic radiofrequency approach to management of GERD. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 12: 191-6.
- Triadafilopoulos G. Clinical experience with the Stretta procedure. *Gastrointest Endosc Clin North Am* 2003; 13: 147-55.
- Wolfsen HC, Hemminger L, Stark ME, Achem AR, Loeb DS, Woodward TA, et al. Resource utilization and procedure parameters for the Stretta procedure: comparison with endoscopic ultrasonography and colonoscopy. *J Laparoendosc Adv Surg Tech* 2003; 13: 291-4.
- Houston H, Khaitan L, Holzman M, Richards WO. First year experience of patients undergoing the Stretta procedure. *Surg Endosc* 2003; 17: 401-4.
- Triadafilopoulos G, DiBaise JK, Notrant TT, Stollman NH, Anderson PK, Edmundowicz SA, et al. Radiofrequency energy delivery to the gastroesophageal junction for the treatment of GERD. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 407-15.
- Triadafilopoulos G, DiBaise JK, Notrant TT, Stollman NH, Anderson PK, Wolfe MM, et al. The Stretta procedure for the treatment of GERD: 6 and 12 month follow-up of the U.S open label trial. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 149-56.
- DiBaise JK, Brand RE, Quigley EMM. Endoluminal delivery of radiofrequency energy to the gastroesophageal junction in uncomplicated GERD: efficacy and potential mechanism of action. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 833-42.
- Corley DA, Katz P, Wo J, Stefan A, Patti M, Rothstein R, Edmundowicz S, et al. Improvement of gastroesophageal reflux symptoms after radiofrequency energy: a randomized, sham-controlled trial. *Gastroenterology* 2003; 125: 668-76.
- Kahrilas PJ. Radiofrequency therapy of the lower esophageal sphincter for treatment of GERD. *Gastrointest Endosc* 2003; 57: 723-31.
- Utley DS, Kim M, Vierra MA, Triadafilopoulos G. Augmentation of lower esophageal sphincter pressure and gastric yield pressure after radiofrequency energy delivery to the gastroesophageal junction: a porcine model. *Gastrointest Endosc* 2001; 52: 81-6.
- Kim MS, Holloway RH, Dent J, Utley DS. Radiofrequency energy delivery to the gastric cardia inhibits triggering of lower esophageal sphincter relaxation and gastroesophageal reflux in dogs. *Gastrointest Endosc* 2003; 57: 17-22.
- Tam WC, Schoeman MN, Zhang Q, Dent J, Rigda R, Utley D, et al. Delivery of radiofrequency energy to the lower oesophageal sphincter and gastric cardia inhibits transient lower esophageal sphincter relaxations and gastro-oesophageal reflux in patients with reflux disease. *Gut* 2003; 52: 479-85.
- Wolfsen HC, Richards WO. The Stretta procedure for the treatment of GERD: a registry of 558 patients. *J Laparoendosc Adv Surg Tech* 2002; 12: 395-402.
- Triadafilopoulos G. Changes in GERD symptoms score correlate with improvement in esophageal acid exposure after the Stretta procedure. *Surg Endosc* 2004; 18: 1038-44.
- Richards WO, Scholz S, Khaitan L, Sharp KW, Holzman MD. Initial experience with the Stretta procedure for the treatment of gastroesophageal reflux disease. *J Laparoendosc Adv Surg Tech* 2001; 11: 267-73.
- Go MR, Dundon JM, Karłowicz DJ, Domingo CB, Muscarella P, Melvin WS. Delivery of radiofrequency energy to the lower esophageal sphincter improves symptoms of gastroesophageal reflux. *Surgery* 2004; 136: 786-94.
- O'Connor KW, Madison SA, Smith DJ, Ransburg RC, Lehman GA. An experimental endoscopic technique for reversing gastroesophageal reflux in dogs by injecting inert material in the distal esophagus. *Gastrointest Endosc* 1984; 30: 275-80.
- O'Connor KW, Lehman GA. Endoscopic placement of collagen at the lower esophageal sphincter to inhibit gastroesophageal reflux: a pilot study of 10 medically intractable patients. *Gastrointest Endosc* 1988; 34: 106-12.
- Edmundowicz SA. Injection therapy of the lower esophageal sphincter for the treatment of GERD. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: 545-52.
- Louis H, Closset J, Deviere J. Enteryx. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004; 18: 49-59.
- Johnson DA, Ganz R, Aisenberg J, Cohen L, Deviere J, Foley TR, et al. Endoscopic, deep mural implantation of Enteryx for the treatment of GERD: 6-month follow-up of a multicenter trial. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 250-8.
- Deviere J, Pastorelli A, Louis H, de Maertelaer V, Lehman G, Cicala M, et al. Endoscopic implantation of a biopolymer in the lower esophageal

- sphincter for gastroesophageal reflux: a pilot study. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 335-41.
31. Cohen LB, Johnson DA, Ganz RA, Aisenberg J, Deviere J, Foley TR, et al. Enteryx implantation for GERDL expanded multicenter trial results and interim post approval follow-up to 24 months. *Gastrointest Endosc* 2005; 61: 650-8.
  32. Schumacher B, Neuhaus H, Ortner M, Laugier R, Benson M, Boyer J, et al. Reduced medication dependency and improved symptoms and quality of life 12 months after Enteryx implantation for gastroesophageal reflux. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 212-19.
  33. Mason RJ, Hughes M, Lehman GA, Chiao G, Deviere J, Silverman DE, DeMeester TR, et al. Endoscopic augmentation of the cardia with a biocompatible injectable polymer (Enteryx) in a porcine model. *Surg Endosc* 2002; 16: 386-91.
  34. Peters JH, Silverman DE, Stein A. Lower esophageal sphincter injection of a biocompatible polymer. Accuracy of implantation assessed by esophagectomy. *Surg Endosc* 2003; 17: 547-50.
  35. Johnson DA, Ganz R, Aisenberg J, Cohen L, Deviere J, Foley TR, et al. Endoscopic implantation of Enteryx for treatment of GERD: 12-month results of a prospective, multicenter trial. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1921-30.
  36. Deviere J, Costamanga G, Neuhaus H, Holzer W, Louis H, Tringali A, et al. Nonresorbable copolymer implantation for gastroesophageal reflux disease: a randomized sham-controlled multicenter trial. *Gastroenterology* 2005; 128: 532-40.
  37. Lehman GA, Chen YK, Mendolia TF, Cohen LB, Deviere J, Foley TR, et al. Improved acid exposure and symptom scores 3 months post-ENTERYX: initial US randomized, controlled trial results. *Gastroenterology* 2005; 129: 371-2.
  38. Tintillier M, Chaput A, Kirch L, Martinet JP, Pochet JM, Cuvelier C. Esophageal abscess complicating endoscopic treatment of refractory gastroesophageal reflux disease by Enteryx injection: a first case report. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1856-8.
  39. Noh KW, Loeb DS, Stockland A, Achem SR. Pneumomediastinum following Enteryx injection for the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 723-6.
  40. Wong RF, Davis TV, Peterson KA. Complications involving the mediastinum after injection of Enteryx for GERD. *Gastrointest Endosc* 2005; 61: 753-6.
  41. Fockens P. Gatekeeper reflux repair system: technique, pre-clinical, and clinical experience. *Gastrointest Endosc Clin North Am* 2003; 13: 179-89.
  42. Fockens P, Bruno MJ, Gabrielli A, Odgaard S, Hatlebakk J, Allescher HD, et al. Endoscopic augmentation of the lower esophageal sphincter for the treatment of gastroesophageal reflux disease: a multicenter study of the Gatekeeper reflux repair system. *Endoscopy* 2004; 36: 682-9.
  43. Easter DW, Yurek M, Summers H, Johnson G. Endoscopic prosthesis augmentation of the lower esophageal sphincter in swine. *Am J Surg* 2001; 182: 697-701.
  44. Cicala M, Gabrielli A, Emerenziani S, Guarino MPL, Ribolsi M, Caviglia R, et al. Effect of endoscopic augmentation of the lower esophageal sphincter (Gatekeeper reflux repair system) on intraesophageal dynamic characteristics of acid reflux. *Gut* 2005; 54: 183-6.
  45. Kahrilas PJ, Lee TJ. Gatekeeper reflux repair system; a mechanistic hypothesis. *Gut* 2005; 54: 180-1.
  46. Fockens P, Lie A, Edmundowicz S, Lehmkuhl M, Cohen L, D'Souza C, et al. Gatekeeper therapy: an endoscopic treatment for GERD: randomized, sham-controlled multi-center trial overview (abstr). *Gastrointest Endosc* 2005; 61: AB136.
  47. Swain CP, Mills TN. An endoscopic sewing machine. *Gastrointest Endosc* 1986; 32: 36-7.
  48. Swain CP, Kadirkamanathan SS, Gong F, Lai KC, Ratani RS, Brown GJ, Mills TN. Knot tying at flexible endoscopy. *Gastrointest Endosc* 1994; 40: 722-9.
  49. Fennerty MB. Endoscopic suturing for treatment of GERD. *Gastrointest Endosc* 2003; 57: 390-5.
  50. Rothstein RI, Filipi CJ. Endoscopic suturing for gastroesophageal reflux disease: clinical outcome with the Bard EndoCinch. *Gastrointest Endosc Clin North Am* 2003; 13: 89-101.
  51. Chen YK, Raijman I, Ben-Menachem T, Starpoli AA, Liu J, Pazwash H, et al. Long-term outcomes of endoluminal gastroplication: a U.S. multicenter trial. *Gastrointest Endosc* 2005; 61: 659-67.
  52. Mahmood Z, McMahon BP, Arfin Q, Byrne PJ, Reynolds JV, Murphy EM, et al. EndoCinch therapy for gastro-oesophageal reflux disease: a one year prospective follow up. *Gut* 2003; 52: 34-9.
  53. Arts J, Lerut T, Rutgeerts P, Sifrin D, Janssens J, Tack J. A one-year follow-up study of endoluminal gastroplication (EndoCinch) in GERD patients refractory to proton pump inhibitor therapy. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 351-6.
  54. Filipi CJ, Lehman GA, Rothstein RI, Raijman I, Steigmann GV, Waring P, et al. Transoral, flexible endoscopic suturing for treatment of GERD: a multicenter trial. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 416-22.
  55. Kadirkamanathan SS, Evans DF, Gong F, Yazaki E, Scott M, Swain CP. Antireflux operations at flexible endoscopy using endoluminal stitching techniques: an experimental study. *Gastrointest Endosc* 1996; 44: 133-43.
  56. Kadirkamanathan SS, Yazaki E, Evans DF, Hepworth CC, Gong F, Swain CP. An ambulant porcine model of acid reflux used to evaluate endoscopic gastroplication. *Gut* 1999; 44: 782-8.
  57. Martinez-Serna T, Davis RE, Mason R, Perdakis G, Filipi CJ, Lehman G, et al. Endoscopic valvuloplasty for GERD. *Gastrointest Endosc* 2000; 52: 663-70.
  58. Tam WC, Holloway RH, Dent J, Rigda R, Schoeman MN. Impact of endoscopic suturing of the gastroesophageal junction on lower esophageal sphincter function and gastroesophageal reflux in patients with reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 195-202.
  59. Wenzel G, Kuhlbusch R, Heise J, Frieling T. Relief of reflux symptoms after endoscopic gastroplication may be associated with reduced esophageal acid sensitivity: a pilot study. *Endoscopy* 2005; 37: 236-9.
  60. Liu JJ, Glickman JN, Carr-Locke DL, Brooks DC, Saltzman JR. Gastroesophageal junction smooth muscle remodeling after endoluminal gastroplication. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1895-901.
  61. Schiefke I, Soeder H, Zabel-Langhennig A, Teich N, Neumann S, Borte G, Mossner J, et al. Endoluminal gastroplication: what are the predictors of outcome? *Scand J Gastroenterol* 2004; 39: 1296-303.
  62. Schiefke I, Zabel-Langhennig A, Neumann S, Feisthammel J, Moessner J, Caca K. Long term failure of endoscopic gastroplication (EndoCinch). *Gut* 2005; 54: 752-8.
  63. Abou-Rebyeh H, Hoepffner N, Rosch T, Osmanaglou E, Haneke JH, Hintze RE, et al. Long-term failure of endoscopic suturing in the treatment of gastroesophageal reflux: a prospective follow-up study. *Endoscopy* 2005; 37: 213-16.
  64. Rothstein RI, Hynes ML, Grove MR, Pohl H. Endoscopic gastric plication (EndoCinch) for GERD: a randomized, sham-controlled, blinded, single-center study (abstr). *Gastrointest Endosc* 2004; 59: AB111.
  65. Park P, Hall-Angeras M, Ohlin B, Forssell H, Hakansson H, Moller P, et al. A prospective, multicenter, randomized, single-blind, parallel group study on the comparison between endoscopic cardia suturing and sham operation as a treatment of patients with gastroesophageal reflux symptoms (abstr). *Gastroenterology* 2005; 128(Suppl. 2): A 95.
  66. Schwartz MP, Wellink H, Goosens HG, Samson M, Smout AJ. A blinded, randomized, sham-controlled trial of endoscopic gastroplication for the treatment of gastro-oesophageal reflux disease (GERD): preliminary results (abstr). *Gastrointest Endosc* 2005; 61: AB95.
  67. Liu JJ, Carr-Locke DL, Lee LS, Brooks DC, Saltzman JR. Endoluminal gastroplication for treatment of patients with classic gastroesophageal reflux symptoms and borderline 24-h pH studies. *Scand J Gastroenterol* 2004; 39: 615-20.
  68. Thomson M, Fritscher-Ravens A, Hall S, Afzal P, Ashwood P, Swain CP. Endoluminal gastroplication in children with significant gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 2004; 53: 1745-50.

69. Velanovitch V, Ben Menachem T. Laparoscopic Nissen fundoplication after failed endoscopic gastroplication. *J Laparoendosc Adv Surg Tech* 2002; 12: 305-8.
70. Velanovich V, Ben-Menachem T, Goel S. Case-control comparison of endoscopic gastroplication with laparoscopic fundoplication in the management of gastroesophageal reflux disease: early symptomatic outcomes. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2002; 12: 219-23.
71. Chadalavada R, Lin E, Swafford V, Sedghi S, Smith CD. Comparative results of endoluminal gastroplasty and laparoscopic antireflux surgery for the treatment of GERD. *Surg Endosc* 2004; 18: 261-5.
72. Tuebergen D, Rijcken E, Senninger N. Esophageal perforation as a complication of EndoCinch endoluminal gastroplication. *Endoscopy* 2004; 36: 663-5.
73. Schilling D, Kiesslich R, Galle PR, Riemann JF. Endoluminal therapy of GERD with a new endoscopic suturing device. *Gastrointest Endosc* 2005; 62: 37-43.
74. Chuttani R. Endoscopic full-thickness plication: the device, technique, pre-clinical and early clinic experience. *Gastrointest Endosc Clin North Am* 2003; 13: 109-16.
75. Chuttani R, Kozarek R, Critchlow J, Lo S, Pleskow D, Branwein S, et al. A novel endoscopic full-thickness plicator for the treatment of GERD: an animal model study. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 116-22.
76. Pleskow D, Rothstein R, Lo L, Hawes R, Kozarek R, Haber G, et al. Endoscopic full-thickness plication for GERD: a multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: 163-71.
77. Chuttani R, Sud R, Sachdev G, Puri R, Kozarek R, Haber G, et al. A novel endoscopic full-thickness plicator for the treatment of GERD: a pilot study. *Gastrointest Endosc* 2003; 58: 770-6.
78. Pleskow D, Rothstein RI, Lo S, Hawes R, Kozarek R, Haber G, et al. Endoscopic full-thickness plication for the treatment of GERD: 12-month follow-up for the North American open-label trial. *Gastrointest Endosc* 2005; 61: 643-9.
79. Schoenfeld P, Cook D, Hamilton F, Laine L, Morgan D, Peterson W. An evidence-based approach to gastroenterology therapy. *Gastroenterology* 1998; 114: 1318-25.
80. Schulz KF. The landscape and lexicon of blinding randomized trials. *Ann Intern Med* 2002; 136: 254-9.