

# Avances en el diagnóstico de la enfermedad por reflujo gastroesofágico

Dr. Miguel Ángel Valdovinos Díaz\*

*\*Profesor titular Curso de Postgrado de Gastroenterología. UNAM. Jefe del Laboratorio de Motilidad Gastrointestinal. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. México, D.F.*

## INTRODUCCIÓN

El desarrollo de nuevas tecnologías ha permitido un avance sobresaliente en la evaluación de los pacientes con la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), especialmente en pacientes que son refractarios a dosis elevadas de inhibidores de bomba de protones (IBP). Estas técnicas incluyen la monitorización prolongada del pH esofágico con el sistema Bravo de pH, el uso combinado de impedancia eléctrica y pH y nuevas técnicas de imagen endoscópica. En la Semana de Enfermedades Digestivas de este año se presenta información adicional sobre la aplicación de estas tecnologías para el estudio y tratamiento de pacientes con ERGE.

## MEDICIÓN DEL PH ESOFÁGICO CON CÁPSULA INALÁMBRICA

El tiempo de monitorización del pH esofágico con el sistema inalámbrico de pH (Bravo) tradicionalmente se ha establecido en 48 horas, medido a 6 cm por arriba de la unión escamocolumnar. La conocida permanencia de la cápsula en el esófago por tres a 10 días ha permitido la extensión de la medición del pH por periodos mayores a dos días.

Fox y cols.<sup>1</sup> evaluaron 56 pacientes consecutivos referidos para estudio de pH esofágico. En 43 se registró el pH por 48 horas y en 13 por 96 horas con el mismo aparato de registro. Se investigó la variabilidad día a día en las mediciones del pH. Los resultados se clasificaron en exposición ácida normal o anormal durante el primero y el segundo periodo de 48 horas. Los registros de dos días estuvieron disponibles en 47 de 56 pacientes y los de cuatro días en 12 de los 13 pacientes, con un desprendimiento temprano de la cápsula en un paciente. El tiempo promedio de exposición ácida fue similar en los días 1-4; sin embargo, la variabilidad día a día fue elevada. La clasificación diagnóstica cambió entre los días 1 y 2 de monitoreo en 12 pacientes y la capacidad diagnóstica acumulada se incrementó 26% con el

segundo día de monitoreo. El valor de concordancia kappa para el día 1 o el día 2 fue de 0.45; solamente uno de los 12 pacientes cambiaron su clasificación diagnóstica del primero al segundo periodo de 48 horas de monitorización, y el segundo periodo, comparado con el primero, el valor de kappa fue muy bueno (0,76). Los autores concluyen que el periodo de medición de 48 horas ofrece un beneficio mayor sobre el periodo inicial de 24 horas en términos de capacidad diagnóstica; sin embargo, los periodos mayores de 48 horas no ofrecen mayor utilidad clínica.

En otro estudio realizado por Goshtasbi y cols.<sup>2</sup> investigaron el rendimiento diagnóstico de la medición prolongada del pH con la cápsula inalámbrica en una comunidad de los EUA. Estudiaron 135 pacientes consecutivos sometidos a pHmetría con sistema Bravo. Las indicaciones fueron dolor torácico no cardíaco, síntomas atípicos y otros síntomas refractarios al tratamiento con IBP. Ochenta y seis por ciento de los pacientes habían recibido tratamiento con IBP antes de la pHmetría y 41% recibieron doble dosis de IBP. Treinta y cinco por ciento de los pacientes tuvieron una pHmetría anormal en cualquiera de los dos días o en ambos, y solamente en 17% esta prueba fue anormal en uno de los dos días. La exposición distal al ácido fue similar en el día 1 y 2, atribuyéndose las diferencias en los resultados a la variabilidad individual.

Este estudio enfatiza la impresión clínica de que la mayoría de los estudios de pHmetría esofágica en la comunidad se realiza en pacientes que han fallado al tratamiento con IBP, y que una importante proporción de pacientes pueden resultar todavía con reflujo ácido anormal.

Aún existe controversia acerca del tratamiento óptimo de los pacientes con esófago de Barrett, especialmente en el uso de dosis altas de IBP con el objetivo de lograr un adecuado control del reflujo ácido y tener un impacto favorable en la progresión a adenocarcinoma. Parte de la controversia surge por las limitaciones inherentes el sistema tradicional con catéter para medir el pH esofágico. La posibilidad de colocar electrodos de

pH en la región más distal del esófago mediante el sistema Bravo, abre un camino para resolver dicha controversia.

Dos estudios que abordan este rubro fueron presentados en la última DDW. El primero<sup>3</sup> evaluó pacientes con esófago de Barrett sin tratamiento con IBP y con la colocación simultánea de dos cápsulas Bravo, a 1 y 6 cm por arriba de la unión esofagogástrica, de esta forma, una cápsula fue posicionada en el segmento columnar en la mayoría de los pacientes. Se compararon los valores de pH proximales y distales y se investigó la correlación entre los valores de pH en cada localización y la longitud del segmento del epitelio metaplásico. Veintitrés pacientes fueron incluidos, con una longitud promedio del Barrett de  $3.68 \pm 2.7$  cm. Se analizaron 19 pacientes. Los autores encontraron un incremento en la exposición ácida con la cápsula distal comparada con la proximal (18.84 vs. 9.9%;  $p < 0.02$ ). Este hallazgo fue independiente de la longitud del Barrett.

El segundo estudio<sup>4</sup> investigó la utilidad de la cápsula Bravo en el segmento columnar del esófago de Barrett en la evaluación de la eficacia de la terapia antisecretora. A 25 pacientes con esófago de Barrett, de por lo menos 2 cm de longitud, se les midió el pH con una cápsula inalámbrica localizada 1 cm por arriba de los pliegues gástricos, en la mucosa columnar. Todos los pacientes fueron tratados con esomeprazol 40 mg bid por lo menos siete días antes del estudio. En 24 de los 25 pacientes se obtuvo un registro de pH de 48 horas. Se observó un consistente control del ácido con el esomeprazol en los dos días y demostrándose en 21 de los 24 pacientes una exposición normal al ácido para los resultados combinados del día 1-2.

Los hallazgos de estos dos estudios demuestran que es posible monitorizar el pH en la parte más distal del esófago, en el segmento de esófago de Barrett. También muestran la evidencia de una mayor exposición al ácido en esta localización, así como su posible control con dosis suficientes de IBP.

### MEDICIÓN DE LA IMPEDANCIA ELÉCTRICA Y EL PH ESOFÁGICOS (MII/PH)

La persistencia de síntomas de ERGE en pacientes que reciben tratamiento con IBP constituye uno de los principales dilemas en la práctica clínica. La introducción de la MII/pH ha permitido definir los conceptos de reflujo ácido y no ácido y establecer su asociación con los síntomas en pacientes con ERGE refractario. Sin embargo, hasta el momento se desconocía cuáles eran los

valores normales de MII/pH cuando se está bajo el efecto de la terapia antisecretora con IBP. El grupo del Dr. Castell<sup>5</sup> presenta la respuesta a esta interrogante en un estudio realizado en 20 voluntarios sanos sometidos a MII/pH antes y después de tratamiento con esomeprazol 40 mg bid por cinco días. Se encontró una diferencia estadísticamente significativa en el número total de episodios de reflujo y en el número de episodios de reflujo ácido a 5 y a 15 cm por arriba del EEI durante el tratamiento con esomeprazol, comparado con el basal. El número de episodios de reflujo no ácido fue similar en el periodo basal y durante el tratamiento con esomeprazol.

Agrawal y cols.<sup>6</sup> exploraron la asociación de los síntomas en pacientes con reflujo no ácido y ácido en tratamiento con IBP mediante MII/pH de 24 horas. En 75 estudios de MII/pH con una o doble dosis de IBP se analizaron la presencia de síntomas en posición de pie o supina. Los síntomas se dividieron en típicos de ERGE (pirosis, regurgitación, dolor torácico) o atípicos (tos y carraspeo). Se calculó el índice de síntomas. Globalmente, 63% de los pacientes tuvieron estudios negativos (sin asociación entre reflujo y síntomas); 34% de los estudios revelaron síntomas positivos con reflujo no ácido, y 3% fueron positivos con reflujo ácido. Los síntomas en posición de pie tuvieron una asociación positiva con reflujo ácido en 97 y 93% con reflujo no ácido. Noventa y cinco por ciento de los síntomas asociados con reflujo ocurrieron en posición de pie. La importancia clínica de estos hallazgos aún no es clara.

El mismo grupo de investigadores evaluó la frecuencia de reflujo no ácido en pacientes con dosis elevadas de IBP.<sup>7</sup> Estudiaron 200 pacientes con MII/pH, de los cuales 172, tuvieron síntomas el día del estudio. Los pacientes con síntomas típicos tuvieron una frecuencia diferente de índice de síntomas comparados con aquéllos con síntomas atípicos. Setenta y ocho por ciento del último grupo tuvieron un índice de síntomas negativo para todos los síntomas, 3% positivo para reflujo ácido y 19% para reflujo no ácido. Los pacientes con síntomas típicos tuvieron un índice de síntomas positivo para reflujo ácido (11%) o no ácido (48%) en casi 60% de los casos. Estos datos son consistentes con las observaciones iniciales de este grupo y de otros que sugieren que existe una importante diferencia en la prevalencia de reflujo en pacientes con síntomas típicos comparados con aquéllos con síntomas atípicos.

Zerbib y cols.,<sup>8</sup> en un estudio multicéntrico, evaluaron el rendimiento diagnóstico de la MII/pH en pacientes con sospecha de ERGE con o sin tratamiento con

IBP. Entre los pacientes con IBP, el índice de síntomas fue positivo en 43% de los casos, 5% para reflujo ácido y 33% para reflujo no ácido. Cinco por ciento de los pacientes tuvieron índice de síntomas positivo para reflujo ácido y no ácido. Estos autores también encontraron que los síntomas más frecuentemente asociados fueron regurgitación, pirosis y tos. Aunque sin diferencia estadísticamente significativa, la regurgitación y la pirosis estuvieron más frecuentemente asociadas a reflujo no ácido, mientras que la tos a reflujo ácido. Los autores enfatizan la frecuencia del reflujo no ácido como clínicamente importante en pacientes en tratamiento con IBP y que los síntomas predominantes son la pirosis y la regurgitación. El estudio también refuerza el concepto de que una minoría de pacientes continúa teniendo reflujo ácido mientras están bajo tratamiento con IBP.

### IMAGEN ENDOSCÓPICA DE BANDA ANGOSTA (IEBA)

Estudios previos han descrito la presencia de “cambios mínimos” en la mucosa esofágica utilizando endoscopios convencionales y de magnificación. Dado que la penetración de la luz en los tejidos depende su longitud de onda, el uso de luz azul (de longitud de onda más corta) con un filtro especial de banda angosta (415, 445 y 500 nm) podría permitir la imagen superficial de la mucosa escamosa del tercio distal del esófago.

Sharma y cols.<sup>9</sup> estudiaron la sensibilidad y especificidad de los hallazgos de la mucosa esofágica utilizando IEBA en pacientes con ERGE y comparándolos con controles. Se evaluaron prospectivamente 72 pacientes, 48 con ERGE y 24 controles. Todos contestaron dos cuestionarios validados de ERGE y fueron sometidos a endoscopia convencional y posteriormente con IEBA. Se investigó el número, dilatación y tortuosidad de las asas capilares intrapapilares (ACIP), microerosiones (ME), aumento de la vascularidad en la unión escamo columnar (UEC), islas columnares (IC) en el esófago distal y patrón vellosa rugosa (V/R) por debajo de la unión escamo columnar. Las imágenes de IEBA fueron evaluadas por otro endoscopista cegado a los resultados. Se encontró un mayor número de ACIP dilatadas y tortuosas, presencia de ME y de UEC en forma significativa en los pacientes con ERGE que en los controles. La mayor sensibilidad y especificidad se obtuvo al combinar estos hallazgos: ACIP aumentadas o dilatadas o tortuosas S:88.7%, E: 61.5%; ACIP aumentadas y dilatadas y tortuosas S: 60.5%, E: 92.3%; ACIP aumen-

tadas o dilatadas o tortuosas o ME, S: 93%, E: 61.5% y ACIP aumentadas y dilatadas y tortuosas y ME, S: 32.6%, E: 100%.

Los autores concluyen que la técnica de IEBA puede tener un papel en la evaluación diagnóstica de los pacientes con ERGE.

### BIOPSIA ESOFÁGICA

El papel de la histología en el diagnóstico de ERGE es aún controversial. Recientemente se han introducido nuevos parámetros como es la dilatación de los espacios intercelulares (DEI) y que aunados a los ya existentes parecen incrementar la utilidad diagnóstica de la biopsia.

Mathur y cols.<sup>10</sup> evaluaron 72 sujetos, 36 pacientes con ERGE (23 con esofagitis erosiva y 13 con ERNE) y 36 controles. A todos se les realizó endoscopia y toma de dos biopsias del esófago distal, a 1 cm por arriba de la UEC y en los casos de esofagitis erosiva, lejos de las áreas de erosión. Todas las biopsias se tiñeron con H&E y fueron evaluadas por un patólogo cegado a los resultados para la presencia de hiperplasia de células basales, longitud de las papilas, DEI, eosinófilos, neutrófilos y necrosis. Con estas variables se calculó un puntaje histopatológico (margen 0-12). Los autores encuentran que el puntaje histopatológico en los pacientes con EE fue de  $5.4 \pm 2.3$ , para los pacientes con ERNE de  $6.5 \pm 1.8$ , y para los controles de  $3.9 \pm 1.9$ . Basados en las curvas ROC en el grupo de ERNE, el valor de corte de 5.3 tuvo una sensibilidad de 75% y una especificidad de 87%. Para los pacientes con EE, el valor de corte de 4.5 mostró una sensibilidad de 74% y especificidad de 70% para el diagnóstico.

Este nuevo estudio favorece el uso de puntajes histopatológicos basados en la combinación de varios hallazgos en las biopsias que pueden ser útiles en el diagnóstico de la ERGE.

### CONCLUSIONES

Los trabajos presentados en la DDW de este año nos presentan varios mensajes útiles en relación con los avances en el diagnóstico de la ERGE:

1. La medición del pH esofágico con telemetría (cápsula Bravo) es una técnica confortable y especialmente útil en la evaluación de pacientes con ERGE que no responden a la terapia antisecretora. La medición prolongada del pH por 48 horas es muy superior a la de 24 horas. Esta tecnología puede ser usada

para el manejo de los pacientes con esófago de Barrett.

2. La MII/pH es la única técnica que puede medir el reflujo no ácido y que ha permitido asociarlo a la presencia de síntomas persistente en pacientes que toman terapia antisecretora con IBP, particularmente en aquellos con síntomas típicos como pirosis y regurgitación.
3. La imagen endoscópica de banda angosta parece ser una técnica promisoría en el diagnóstico de los pacientes con ERGE.
4. El uso de puntajes histopatológicos que incluyen varias alteraciones morfológicas hacen de la biopsia endoscópica una técnica útil en el estudio de la ERGE.

#### REFERENCIAS

1. Fox M, Thakur A, Anggiansah R, et al. The clinical impact of prolonged (48 and 96-hour) oesophageal pH monitoring by the Bravo system. *Gastroenterology* 2006; 130: A-162 [#S1140].
2. Goshtasbi S, Vakil N, Carron D, et al. Prolonged wireless pH-metry in community practice: does the longer sampling time improve the yield of pH testing? *Gastroenterology* 2006; 130: A-1678 [#S1165].
3. Sharma P, Bansal A, Wani S, et al. Does degree of acid exposure differ between distal versus proximal esophagus in patients with Barrett's esophagus (BE)? *Gastroenterology* 2006; 130: A-262 [#S1813].
4. Uribe J, Dejongh M, Gideon M, Katz P. Use of Bravo wireless pH monitoring placed in the columnar segment of Barrett's esophagus to assess antisecretory therapy. *Gastroenterology* 2006; 130: A-166 [#S1162].
5. Tutuian R, Mainie I, Agrawal A, Freeman J, Castel DO. Normal values for ambulatory 24-h combined impedance-pH monitoring on acid suppressive therapy. *Gastroenterology* 2005; 128: A-392 [#S1184].
6. Agrawal A, Hila A, Blonski W, et al. Symptoms of both acid and non-acid reflux occur almost exclusively in the upright position. *Gastroenterology* 2006; 130: A-163 [#S1146].
7. Mainie I, Tutuian R, Hila A, et al. Typical and atypical GERD symptoms refractory to PPI therapy are produced by different mechanisms. *Gastroenterology* 2006; 130: A-163 [#S1147].
8. Zerbib F, Roman S, Ropert A, et al. Association between non-acid reflux and symptoms. Multicenter ambulatory 24-hour pH-impedance study in 150 patients off and on proton pump inhibitors (PPI) therapy. *Gastroenterology* 2006; 130: A-164 [S1152].
9. Sharma P, Rastogi A, Bansal A, Puli SR, Mathur S. Clinical utility of narrow band imaging (NBI) endoscopy in patients with gastroesophageal reflux disease (GERD). 2005; 128: A-392 [#M1142].
10. Mathur S, Bansal A, Puli SR, Rastogi A, Sharma P. Accuracy of a comprehensive histopathological score for the diagnosis of patients with gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2006; 130: A-164 [S1160].