



REVISTA DE  
GASTROENTEROLOGÍA  
DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



## TRASTORNOS ESOFÁGICOS Y GASTRODUODENALES

# ERGE refractaria: diagnóstico y tratamiento

F. M. Huerta-Iga

Hospital Ángeles Torreón

Recibido el 2 de junio de 2014; aceptado el 13 de junio de 2014

La designación de enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) refractaria es probablemente una de las definiciones peor empleadas en la gastroenterología actual. Implica que el reflujo es el principal mecanismo fisiopatológico causante de la misma, una aseveración que con cada día que pasa pierde más sustento al haberse demostrado que en la etiopatogenia de esta condición participan otros factores como la hipersensibilidad esofágica, los trastornos motores primarios del esófago y los trastornos funcionales digestivos. Michael Vaezi propone en un artículo de marzo de este año que el término sea cambiado por "síntomas refractarios"<sup>1</sup>. Por otra parte, en un simposio durante la Semana de Enfermedades Digestivas (DDW) 2014, Daniel Sifrim llama la atención a considerar que una vez que se corrigen las causas del problema, como la falta de apego al tratamiento, el número de pacientes "refractarios" no es tan alto; en Europa se estiman del 5% al 10% solamente.

El objetivo del primer trabajo revisado fue investigar las características de los pacientes con pirosis persistente a pesar de estar en tratamiento con inhibidor de la bomba de protones (IBP), así como establecer si la dosis normal o la dosis doble es la que mejor controla los síntomas. Es un estudio retrospectivo de 100 pacientes consecutivos (50 hombres y 50 mujeres) con edad promedio de 54 años (rango de 16 a 83) a quienes, al estar tomando ya fuera dosis normal o doble de IBP, se les realizó pH-impedancia, determinación de la calificación de DeMeester y del índice de sensibilidad al síntoma (ISS). El 29% de los pacientes tuvo todos los índices normales, mientras que el 71% restante tuvo al menos

uno de los 3 índices estudiados reportado como anormal. El 20% de los pacientes tuvo una calificación de DeMeester anormal ( $> 14.7$ ), 41% una impedancia anormal ( $> 48$  eventos de reflujo) y 56% un ISS anormal ( $\geq 1$ ). De estos últimos, los síntomas fueron relacionados a reflujo ácido en 8 (14%), reflujo no ácido en 31 (55%) y reflujo mixto en 17 (30%). No hubo diferencia significativa entre los pacientes que estaban tomando dosis normal o doble de IBP. Los autores concluyeron que la pirosis persistente a pesar del tratamiento con IBP es un problema complejo, que no responde simplemente al aumentar la dosis y que puede estar relacionada con alguno de estos factores: reflujo ácido persistente (20%), reflujo no ácido (26%), ningún tipo de reflujo (29%) o bien con un índice de sensibilidad al síntoma positivo (56%)<sup>2</sup>.

Precisamente en referencia a estos pacientes con sensibilidad esofágica alterada se presentan 2 estudios realizados por el grupo de Malfertheiner. El primero de ellos con el objetivo primario de analizar la expresión en la mucosa esofágica del marcador pan-neuronal S100, del receptor vaniloide transitorio 1 (TRPV-1) y del factor de crecimiento neuronal (NGF) tanto en pacientes con pirosis funcional (PF) como en pacientes con ERGE. Se incluyeron 70 pacientes, 41 mujeres y 29 hombres, la edad promedio fue de 54.7 años. De ellos, 30 pacientes tuvieron diagnóstico de esofagitis erosiva (EE), 21 con enfermedad por reflujo no erosiva (ERNE) y 19 con PF. A todos les fue suspendido el tratamiento supresor de ácido 3 semanas antes de la endoscopia y pH-impedancia. En la endoscopia se les tomaron biopsias 3 cm por arriba de la unión esofagogástrica (EG) y se

Autor de correspondencia: Paseo del Tecnológico # 909-350. Col. Residencial Tecnológico. Torreón, Coahuila C.P. 27250. Teléfono: (871) 222 5411, 729 0400 ext. 7210. Correo electrónico: fhuertaiga@gmail.com (F. M. Huerta-Iga)

determinaron los niveles de expresión genética de S100, TRPV1 y NGF. La expresión del gen S100 en pacientes con PF fue similar a la de los pacientes con ERNE pero 3.5 veces mayor a los pacientes con EE ( $p = 0.03$ ); de igual manera, la expresión del gen TRPV1 en la PF fue 7.9 veces mayor comparativamente tanto con EE como con ERNE. No hubo diferencias en la expresión del gen NGF. Las conclusiones de este estudio establecen que en los pacientes con PF la expresión aumentada de los genes S100 y TRPV1 refleja una inervación neuronal intramucosa más densa con mayor sensibilidad periférica. También, que el patrón de expresión genética de S100 es comparable al observado en pacientes con ERNE, lo que sugiere mecanismos similares en la generación de los síntomas<sup>3</sup>.

El otro estudio se efectuó con la misma población y diseño que el anterior, excepto que en éste se determinó la presencia de espacios intercelulares dilatados, elongación de las papilas, hiperplasia de células basales e infiltrado inflamatorio en las biopsias, así como de la expresión de los genes de IL-8 e IL-1b. En los resultados del estudio la expresión de IL-8 fue similar en PF y ERNE, mientras que la IL-1b mostró 2 veces más expresión en pacientes con EE y ERNE al ser comparados con pacientes con PF. La expresión del gen IL-1b correlacionó bien con la exposición ácida demostrada mediante pH-impedancia. Las características histológicas fueron las esperadas en pacientes con ERGE. Los autores concluyeron que la expresión del gen de IL-8 en pacientes con ERGE y PF sugiere una respuesta inflamatoria inmune en la mucosa esofágica y en la patogénesis de la PF. También concluyeron que la expresión de IL-1b es gradualmente dependiente de la exposición ácida en el esófago<sup>4</sup>.

Un estudio asiático con objetivo principal de determinar las características de pH-impedancia en pacientes con síntomas a pesar del uso de IBP reclutó 208 pacientes (80 mujeres) con edad promedio de 45.9 años, a quienes después de 2 semanas sin medicamento se les realizó una endoscopia de luz blanca y una pH-impedancia de 24 horas. Los pacientes con síntomas atípicos además fueron evaluados por un otorrinolaringólogo. En 24 pacientes (11.5%) se encontró una exposición anormal al ácido en el esófago y en 120 (57.7%) se demostró pH-impedancia positiva. Los autores apoyan el uso de la pH-impedancia en el estudio completo de este grupo de pacientes para su correcta categorización y tratamiento<sup>5</sup>.

Un estudio japonés, aunque con pocos pacientes, nos recuerda que los trastornos motores primarios del esófago pueden ser una causa de la pobre respuesta de los pacientes con síntomas de ERGE y manejo a base de IBP<sup>6</sup>. De 18 pacientes con diagnóstico de ERNE resistente a IBP (9 hombres) con edad promedio de 57.3 años estudiados a base de manometría de alta resolución y pH-impedancia de 24 horas, se documentó 1 caso de acalasia, 1 de esófago en "cascanueces" y 3 de espasmo difuso del esófago, para un 27.7% del total de los pacientes. Ninguno de ellos presentó una exposición anormal al ácido en el esófago y todos tuvieron un índice de síntomas negativo. Los autores insisten en realizar estudios de manometría en los pacientes refractarios para descartar trastornos motores del esófago.

Como alternativas al manejo de estos pacientes se presentó un estudio multinacional realizado en 33 pacientes con respuesta parcial a los IBP con edad promedio de 49.8 años. Entre los criterios de inclusión se tomaron en cuenta

la presencia de esofagitis grados A o B de Los Ángeles, hernia hiatal menor a 3 cm, pHmetría convencional positiva para exposición anormal de ácido en el esófago y cuestionarios de calidad de vida con afectación significativa de la misma. A todos estos pacientes por vía laparoscópica se les implantó un generador de pulsos con electrodos bipolares (EndoStim<sup>®</sup>) a nivel de la unión EG. Se realizaron 12 sesiones de 30 minutos y se evaluó la respuesta mediante cuestionarios antes y después de cada una de ellas así como con manometría y pHmetría convencional a intervalos regulares. En pacientes sin uso de IBP los cuestionarios demostraron una mejoría en la calificación de 31 puntos basales a 4 puntos a los 3 meses de tratamiento y de 5 puntos a los 6 meses ( $p < 0.001$ ). De igual manera, la exposición esofágica al ácido mejoró de 10.3 a 3.7 a los 3 meses y a 4.6 a los 6 meses ( $p < 0.002$ ). El 89% de los pacientes no utilizaba IBP a los 6 meses de tratamiento. Se reportaron 89 eventos adversos en 27 pacientes, 38 de los cuales fueron directamente relacionados al procedimiento de colocación o la terapia en sí. Dos de ellos fueron graves, una perforación intestinal por colocación de puerto laparoscópico y una taquicardia de re-entrada en el nodo AV. Los autores concluyeron que el EndoStim<sup>®</sup> es una tecnología útil para el manejo de la ERGE refractaria, aunque aceptan que faltan más pacientes para establecer su verdadera aplicación<sup>7</sup>.

Otro trabajo orientado al tratamiento de este grupo de pacientes utiliza la disección submucosa por endoscopia en 13 pacientes con ERGE refractaria para crear una disminución en la luz del esófago a nivel de la unión EG así como para disminuir la sensibilidad a este nivel con la ablación de las terminaciones nerviosas. En 12 casos, los síntomas relacionados con la ERGE mejoraron significativamente ( $p < 0.019$ ) y se reportó una estenosis esofágica relacionada al procedimiento. Los autores proponen esta nueva técnica que nombran "disección submucosa endoscópica G" (ESD-G)<sup>8</sup>.

En conclusión, con los trabajos publicados y revisados en el último año se establece la necesidad de reconsiderar el número de pacientes verdaderamente afectados por ERGE refractaria y tomar en cuenta el término de "síntomas refractarios" o "síntomas persistentes" para aquellos casos que no responden adecuadamente al uso de IBP. La pH-impedancia y la manometría esofágica son herramientas diagnósticas muy útiles que nos ayudarán a categorizar adecuadamente a estos pacientes.

## Financiamiento

No se recibió patrocinio de ningún tipo para llevar a cabo este trabajo.

## Conflicto de intereses

El autor declara no tener conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Ates F, Vaezi MF. New approaches to management of PPI-refractory gastroesophageal reflux disease. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2014;12:18-33.

2. Mandaliya RH, DiMarino AJ, Cohen S. Persistent esophageal symptoms in patients on PPI therapy; a complex disorder with no simple solution. *Gastroenterology* 2014;146 Suppl 1: S-747-S-748.
3. Kandulski A, Pohnert S, Danielewicz D, et al. Neuroinflammatory changes in the esophagus of patients with functional heartburn when compared with gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2014;146:(Suppl 1):S-859.
4. Kandulski A, Danielewicz D, Pohnert S, et al. Expression of proinflammatory cytokines IL-8 and IL-1b in erosive and non-erosive reflux disease in comparison with functional heartburn. *Gastroenterology* 2014; 146: (Suppl 1): S-859.
5. Ang D, Hussain I, Fock KM. Understanding the cause of persistent GERD symptoms despite proton pump inhibitor therapy: Impedance-pH monitoring revisited. *Gastroenterology* 2014;146:(Suppl 1):S863-S864.
6. Kawamura O, Hosaka H, Shimoyama Y, et al. A substantial percentage of suspected PPI-resistant patients have primary esophageal motility disorders: Results of high resolution manometry and 24-hr esophageal impedance and pH monitoring. *Gastroenterology* 2014;146:(Suppl 1):S-864.
7. Siersema D, Bredenoord AJ, Conchillo JM, et al. Electrical stimulation therapy (EST) of the lower esophageal sphincter (LES) - an effective therapy for refractory GERD - Interim results of an international multicenter trial. *Gastroenterology* 2014;146:(Suppl 1):S-864.
8. Ota K, Takeuchi T, Harada S, et al. A novel endoscopic treatment "ESD\_G" for PPI-refractory GERD - a fundoplication by endoscopic submucosal dissection (ESD for GERD). *Gastrointest Endosc* 2014;79:AB525.