
Malaltia per reflux gastroesofàgic i les seves complicacions

PID_00253148

Silvia Carrión

Temps mínim de dedicació recomanat: 3 hores



Índex

1. Introducció: Definició i símptomes clàssics.....	5
2. Classificació.....	7
3. Història natural.....	8
4. Mecanisme de producció i etiologia.....	9
5. Factors de risc o protecció.....	11
6. Diagnòstic de l'MRGE.....	12
7. Complicacions associades a l'MRGE.....	14
7.1. Esofagitis per reflux	14
7.2. Esòfag de Barrett (EB)	15
8. Esòfag hipersensible i pirosi funcional.....	21
9. Tractament de l'MRGE.....	23
9.1. Mesures higiènic-dietètiques	23
9.2. Antiàcids i alginats	23
9.3. Sucralfat	23
9.4. Antisecretors	24
9.4.1. Antagonistes dels receptors de la histamina 2 (anti-H2)	24
9.4.2. Inhibidors de la bomba de protons (IBP)	24
9.5. Procinètics	26
9.6. Agents antireflux	26
9.7. Tractament endoscòpic	26
9.8. Tractament quirúrgic	26
Bibliografia.....	29

1. Introducció: Definició i símptomes clàssics

La malaltia per reflux gastroesofàgic (MRGE) és una de les malalties gastrointestinals més prevalents. La prevalença dels símptomes clàssics de reflux en la població general occidental oscil·la entre el 10% i el 20%, sent del 9,8% en la població espanyola i inferior al 5% en els països asiàtics.

Segons la definició de Montreal, l'MRGE es considera com «la condició que apareix quan el reflux del contingut gàstric produeix símptomes molestos o complicacions» (figura 1).

El terme molèsties és la traducció de la paraula anglesa *troublesome*, que descriu el punt de vista del pacient. Per tant, la definició solament considera el reflux com a malaltia quan té una repercussió significativa pel pacient.

Els símptomes típics de l'MRGE són la regurgitació i la pirosi.

Considerarem que la pirosi pot alterar la qualitat de vida quan es produeix almenys 2 vegades a la setmana (definició de Montreal). La sensibilitat i l'especificitat d'aquests símptomes típics d'MRGE erosiva –és a dir, esofagitis per reflux– és del 30% al 76% i del 62% al 96% respectivament. La resposta al tractament empíric amb inhibidors de la bomba de protons (IBP) tampoc no és gaire millor per a predir esofagitis i té una sensibilitat del 78% i una especificitat escassa del 54%. La sensació és difícil de definir pels pacients i solen descriure-la com a «foc que puja», «acidesa», «reflux» o «cremor d'estómac». És rellevant avaluar si la sensació té un caràcter ascendent per a poder-la distingir de la «cremor» limitada a l'epigàstric que pot suggerir una malaltia pèptica gastroduodenal, malgrat que aclarir si és retroesternal o epigàstrica, o si és ascendent o no, sovint és extremadament difícil.

La pirosi és el símptoma més freqüent de l'MRGE i es defineix com la sensació de cremor, dolor o foc, localitzada a la regió retroesternal i caracteritzada per un **desplaçament ascendent**. Aquesta sensació pot irradiar a diverses localitzacions (coll, mandíbula, espatlla, braços) i, fins i tot, pot simular un dolor de tipus coronari, malgrat que això és més típic de l'espasme esofàgic. Apareix predominantment en el postprandial immediat (primera hora) i empitjora si el pacient s'estira (en decúbit). També pot aparèixer en aquelles situacions en què augmenti la pressió intraabdominal (esforç, ajupir-se, la flexió del cos, l'embaràs o l'augment recent de pes).

La regurgitació es defineix com la sensació sobtada de pujada fins a la boca de líquid de gust àcid o agre. Fins i tot poden pujar aliments ingerits immediatament abans. També es relaciona amb el decúbit, amb la ingesta recent i es pot associar amb la sensació d'ofegament i tos. Pot aparèixer conjuntament amb la pirosi o de manera separada. La regurgitació es diferencia del vòmit. A la regurgitació l'ascens del contingut gàstric és passiu, mentre que el vòmit és un mecanisme actiu que implica tota una sèrie d'accions motores coordinades i s'associa a símptomes previs com ara nàusees.

L'MRGE pot causar episodis de dolor toràcic no cardíac (DTNC) i aquesta forma de presentació defineix el síndrome de dolor toràcic per reflux. La disfàgia (sensació que hi ha dificultat perquè els aliments passin de la boca a l'estómac) és un símptoma que no és infreqüent en pacients amb MRGE. Quan la disfàgia és persistent o progressiva s'ha de considerar un símptoma d'alarma i hem de fer una endoscòpia per a descartar una estenosi pèptica o un càncer d'esòfag. El vòmit persistent, l'hemorràgia gastrointestinal, l'anèmia ferropènica, la pèrdua de pes no intencionada o una tumoració epigàstrica palpable són altres símptomes i signes d'alarma que s'han d'avaluar mitjançant l'endoscòpia.

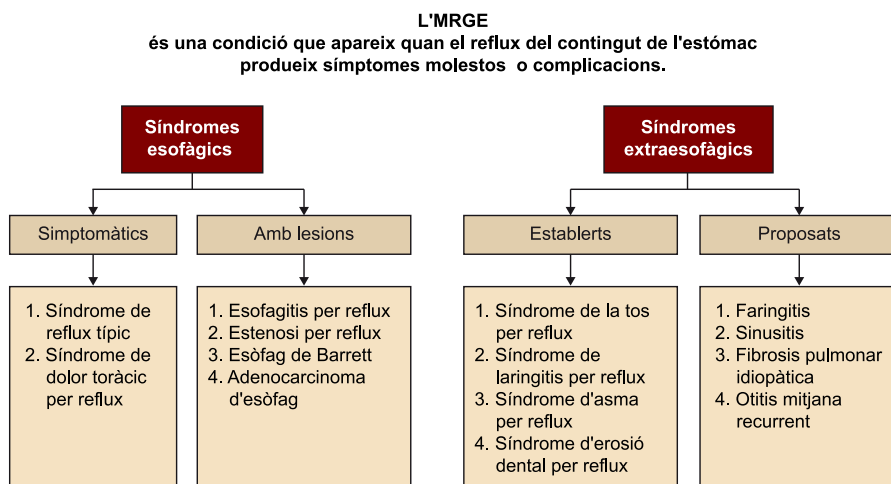
Tradicionalment els eructes, la nàusea, la hipersalivació, el singlot, el globus faringi o l'odinofàgia s'han considerat símptomes atípics d'RGE. La seva prevalença és molt elevada i molt sovint no està relacionada amb el reflux. Aquests símptomes, però, formen part dels síndromes extraesofàgics ja establerts o proposats en la classificació de Montreal (figura 1).

2. Classificació

L'MRGE es pot manifestar exclusivament amb símptomes –MRGE no erosiva–, amb lesions de la mucosa esofàgica o amb la presència simultània de símptomes i lesions –MRGE erosiva. No hi ha una relació directa entre la gravetat i la durada dels símptomes per reflux i les troballes en l'endoscòpia. Del 30% al 70% dels pacients amb símptomes típics d'MRGE no presenten cap lesió en l'endoscòpia.

Els resultats de l'endoscòpia classifiquen l'MRGE en una malaltia per reflux amb esofagitis (MRGE erosiva) contra una malaltia per reflux amb endoscòpia negativa (MRGE no erosiva). L'MRGE no erosiva s'ha definit com la presència de símptomes clàssics d'RGE en absència d'esòfag de Barrett, erosions ni ulceracions. En el consens de Montreal, es va aprovar un canvi conceptual en la classificació de les manifestacions i síndromes relacionats amb l'MRGE. Les manifestacions s'han dividit en síndromes esofàgics i extraesofàgics (figura 1).

Figura 1: Definició d'MRGE i síndromes constituents



Font: adaptació d'M. Marzo (2009)

3. Història natural

L'MRGE es considera una malaltia de caràcter crònic amb símptomes episòdics i recurrents, d'intensitat variable i períodes intermitents de remissió. Es tracta d'una malaltia benigna, malgrat que, en ocasions, la persistència i la intensitat dels símptomes poden interferir en les activitats de la vida diària i ocasionar una morbiditat important amb afectació de la qualitat de la vida i un gran impacte en el consum de recursos sanitaris.

4. Mecanisme de producció i etiologia

La regurgitació és secundària a l'augment de la pressió gàstrica superior a l'efecte de barrera pressiva de la unió esofagogastrica i de la quantitat de material gàstric que reflueix, que pot ser més abundant en el moment postprandial immediat.

La unió gastroesofàgica (UGE) està formada per dues estructures bàsiques superposades, l' esfínter esofàgic inferior (EEI) i el diafragma crural, que quan estan intactes presenten un to adequat de repòs assegurant que no es produeixi la migració del contingut gàstric cap a l'esòfag. Les relaxacions transitòries de l'EEI són un fenomen fisiològic que es genera com a resposta de la distensió gàstrica, però un reflux excessiu durant les relaxacions transitòries de l'EEI és un dels fenòmens més comuns observats en els pacients amb RGE.

Els malalts amb HH tenen més risc de presentar símptomes d'RGE: esofagitis per reflux, esòfag de Barrett i adenocarcinoma d'esòfag. En l'HH, l'EEI es veu desplaçat proximalment i això condueix a la separació del diafragma. Amb això perdem la compressió extrínseca del diafragma sobre la UEG i la pèrdua de l'angle de His, que incrementa la incompetència de la UEG. També augmenta la laxitud del lligaments frenoesofàgics i s'eixampla el hiat esofàgic. Tot això pot permetre el pas de més contingut, tant de gas com de líquid, i, fins i tot, de sòlids de major viscositat. La morfologia de la UEG es pot dividir en tres subtipus morfològics des d'un punt de vista manomètric: subtipus 1 (normal), subtipus 2 (separació <3 cm entre l'EEI i el diafragma crural) i el subtipus 3 (separació \geq 3 cm entre l'EEI i el diafragma crural).

Quan es produeix un episodi de reflux, aquest és eliminat per dos mecanismes, a) la generació d'una contracció peristàltica secundària que neteja el contingut refluït de l'esòfag i el retorna a la cavitat gàstrica; i b) una segona deglució postreflux que genera una contracció peristàltica que aporta saliva per a neutralitzar l'acidificació del contingut esofàgic. En molts pacients amb MRGE, la funció motora està intacta i normal; no obstant això, altres presenten alteració de la funció motora del cos esofàgic (peristalsis fragmentada, motilitat esofàgica ineficaç i absència de contractilitat del cos esofàgic) que poden alterar l'aclariment esofàgic i augmentar l'exposició esofàgica a l'àcid i la probabilitat d'esofagitis. Un altre factor que pot influir en l'aclariment esofàgic pot ser la presència d'HH. En els pacients amb HH, pot quedar una quantitat petita de material refluït al sac herniari que pot ser regurgitat de nou cap a l'esòfag aprofitant la relaxació de l'EEI postdeglució. Aquesta seqüència es pot repetir, perllongant l'exposició de l'esòfag a l'àcid.

L'*acid pocket* és una capa sobrenedant d'àcid gàstric que se situa sobre l'aliment ingerit immediatament per sota de l'UEG. En persones sanes, la transició del medi àcid al medi alcalí es produeix a la UEG durant el període postprandial. No obstant això, quan la UEG és dèbil o en presència d'HH, l'*acid pocket* podria migrar cap a l'esòfag distal.

5. Factors de risc o protecció

En les persones amb MRGE, diversos factors genètics i adquirits poden contribuir al desenvolupament de la malaltia:

- L'obesitat és un factor de risc molt important d'MRGE amb un gradient d'associació amb l'IMC. L'augment de pes amb independència de l'IMC també s'associa a l'MRGE.
- L'exercici físic intens pot exacerbar l'MRGE i el moderat podria ser un factor protector, malgrat que l'evidència disponible és escassa.
- El consum de tabac és un factor de risc i hi ha un gradient d'associació relacionat amb el temps de consum.
- Determinats fàrmacs (bloquejadors dels canals del calci, anticolinèrgics, aminofil·lines, nitrats, opiacis i esteroides) poden empitjorar els símptomes d'MRGE.
- L'hèrnia hiatal per lliscament augmenta el risc d'MRGE i contribueix a les alteracions de l'aclariment esofàgic.
- Els menjars abundants i amb un alt contingut en greixos abans d'anar a dormir empitjoren els episodis de reflux nocturn, per la qual cosa es recomana evitar ingestes copioses i greixoses 2-3 hores prèvies al decúbit.

Hi ha altres factors que tradicionalment s'han relacionat amb l'MRGE però sobre els quals no hi ha una evidència significativa en l'actualitat. Aquests són:

- L'edat, el sexe i les diferències racials i ètniques no són factors de risc clarament significatius d'MRGE.
- La majoria d'aliments estudiats no s'associen d'una forma important amb símptomes d'MRGE (típicament la xocolata, cafeïna, picants, cítrics, begudes carbonatades).
- El consum d'alcohol i tabac, malgrat que augmenta l'exposició àcida a nivell de l'esòfag, la seva suspensió no evidencia una disminució de les relaxacions transitòries a nivell de l'EEI, ni millora la pH-metria esofàgica ni els símptomes de reflux.

6. Diagnòstic de l'MRGE

Les eines més utilitzades en el diagnòstic de l'MRGE són la història clínica detallada, l'assaig terapèutic amb inhibidors de la bomba de protons (IBP), l'endoscòpia i els estudis funcionals (manometria esofàgica d'alta resolució amb pH-metria i pH-impedanciometria de 24 hores esofàgica). La sensibilitat (26%) i l'especificitat (50%) de l'esofagograma amb bari són molt baixes respecte a l'endoscòpia i, en l'actualitat, no es considera una prova diagnòstica indicada per a l'MRGE, malgrat que des d'un punt de vista pràctic pot ajudar a la millor caracterització d'una HH.

L'enfocament diagnòstic dels pacients amb piroisi i regurgitació depèn de la freqüència i intensitat juntament amb la durada dels símptomes. Es considera que la simptomatologia és lleu quan els símptomes són intermitents, apareixen relacionats amb transgressions dietètiques i s'alleugen amb antiàcids. Aquest pacients no solen presentar lesions a l'endoscòpia i, si les presenten, són lleus. En aquells casos en què els símptomes siguin freqüents (>2 vegades per setmana) de forma continuada durant un període superior a 6 mesos i s'alleugen de forma incompleta o parcial amb el tractament empíric, hem de valorar fer un diagnòstic i tractament a llarg termini. Al voltant d'un 50% d'aquests presentaran un estudi endoscòpic amb esofagitis, especialment si no hi ha interferència amb el tractament antisecretor previ.

Nota

Recentment s'ha estat publicat un document de consens de la International Working Group for Disorders of Gastrointestinal Motility and Function en què trobareu un algoritme clar del maneig dels pacients amb reflux i el paper de cada prova diagnòstica:

Edoardo Savarino et al., i The International Working Group for Disorders of Gastrointestinal Motility and Function (2017). Expert consensus document: Advances in the physiological assessment and diagnosis of GERD, *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 14 (11), 665-676. Doi:10.1038/nrgastro.2017.130.

Segons aquest consens de la International Working Group for Disorders of Gastrointestinal Motility and Function, els pacients amb clínica sense signes d'alarma (disfàgia, anèmia, pèrdua de pes), es tractaran de forma empírica amb IBP reservant l'endoscòpia (amb biòpsies esofàgiques per a l'estudi d'esofagitis eosinofílica) per als pacients que no responguin al tractament empíric, amb signes d'alarma o amb presentacions atípiques. Si l'endoscòpia no mostra signes d'esofagitis i el pacient presenta símptomes típics, s'iniciarà un tractament empíric amb IBP.

En els pacients amb símptomes persistents sense una explicació clara, es recomana una pH-metria de 24 h sense tractament amb IBP. Hi ha un cert consens en què en aquesta fase la impedanciometria de 24 h no ofereix cap avantatge

addicional a la pH-metria de 24 h. En aquells pacients amb exposició àcida provada (esofagitis grau C o D, esòfag de Barrett, estenosis pèptica o estudi amb pH-metria patològica prèvia) i persistència dels símptomes malgrat IBP amb dosis altes, es recomana realitzar la monitorització de reflux ambulatoria (pH-impedanciometria) però amb tractament amb IBP. Els resultats ens permetrien diagnosticar el reflux àcid malgrat el tractament, absència d'evidència de reflux o hipersensibilitat al reflux no àcid. En aquests pacients la impedanciometria ofereix l'avantatge de la monitorització del reflux no àcid.

7. Complicacions associades a l'MRGE

Les complicacions esofàgiques de l'MRGE són l'esofagitis, l'hemorràgia, l'estenosi, l'esòfag de Barrett i l'adenocarcinoma. L'esofagitis per reflux representa la conseqüència més comuna entre les lesions de l'esòfag. L'estenosi, l'esòfag de Barrett i l'adenocarcinoma són manifestacions molt poc freqüents. L'hemorràgia en pacients amb MRGE és rara i pot ocórrer en pacients que presenten una úlcera esofàgica.

7.1. Esofagitis per reflux

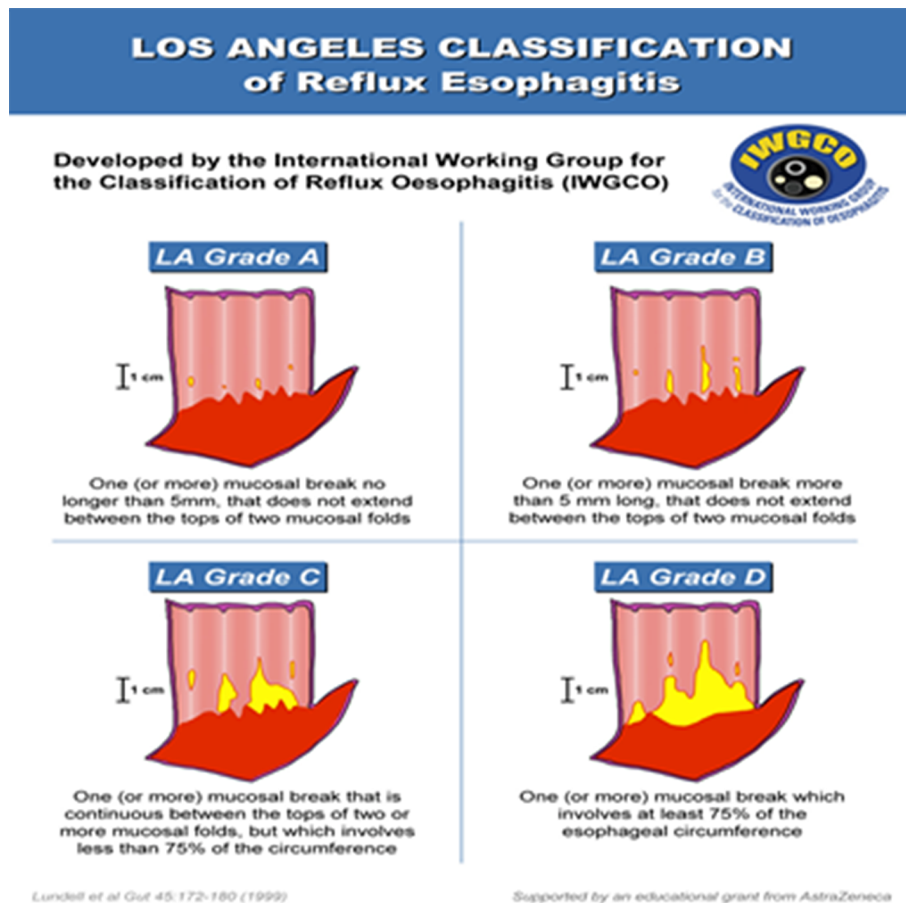
L'esofagitis erosiva per reflux és la conseqüència d'un desequilibri entre els factors agressius i defensius de la mucosa. Les lesions endoscòpiques s'estratifiquen segons la seva gravetat mitjançant diverses classificacions. Les més emprades són la de Savary-Miller i la de Los Angeles, sent aquesta última la més utilitzada en el nostre medi i amb una variabilitat interobservador menor (taula 1, figura 2).

Taula 1. Classificació endoscòpica de l'MRGE

Savary- Miller (1977)	Los Angeles (1999)
I. Eritema o erosió única o múltiple no confluent	A. Una o més erosions mucoses < 5 mm que no s'estenen entre dos plecs mucosos
II. Erosions confluents, no circumferencials	B. El mateix amb una mida > 5 mm
III. Lesió circumferencial	C. La lesió supera l'espai entre els dos plecs, però no el 75 % de la circumferència
IV. Lesions cròniques: úlceres, estenosi, metaplàsia cilíndrica i braquiesòfag	D. La lesió afecta més del 75 % de la circumferència

Font: <http://iwgco.net/>

Figura 2. Classificació de Los Angeles



Font: <http://iwgco.net/>

7.2. Esòfag de Barrett (EB)

L'esòfag de Barrett (EB) es defineix com la substitució parcial de les cèl·lules de l'epiteli normal escatós per cèl·lules columnars (metaplàsia intestinal) a la unió gastroesofàgica proximal.

Nota

Atenció aquí! Un error freqüent és considerar la metaplàsia gàstrica (que no té significat patològic) amb l'esòfag de Barrett. Això, apart de generar una ansietat innecessària al pacient, fa que s'inclogui en un programa de cribatge innecessari.

Pel diagnòstic es requereix la descripció endoscòpica i la confirmació histològica. El terme «endoscòpia amb sospita de metaplàsia esofàgica (ESME)» descriu les troballes endoscòpiques a l'espera d'una confirmació histològica.

Els factors de risc associats amb el desenvolupament d'EB són l'MRGE de llarga durada, el sexe masculí, l'obesitat central i l'edat superior a 50 anys. L'objectiu d'un programa de detecció i vigilància d'EB és identificar individus en risc de

progressió a l'adenocarcinoma esofàgic, malgrat que el risc, en termes absoluts, és molt baix (1 per 1.000 per any), cosa que fa que alguns autors qüestionin la utilitat del cribratge i que aquest no es recomani en determinades condicions.

Lectura recomanada

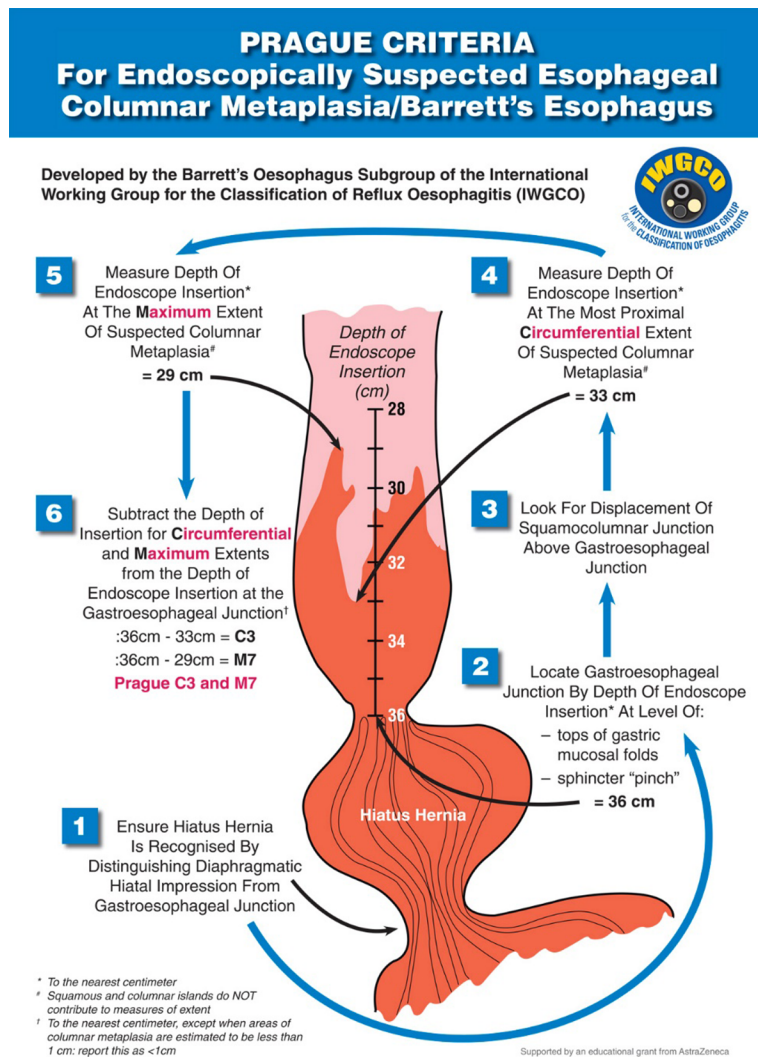
Us aconsellem llegir les recomanacions pel diagnòstic, seguiment i tractament de l'EB segons The American College of Gastroenterology:

Shaheen, N. J., et al., i American College of Gastroenterology (2015). ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus. *The American Journal of Gastroenterology*, 111(1), 30-50. Doi: 10.1038/ajg.2015.322.

Les recomanacions per al diagnòstic són les següents:

- 1) S'ha de diagnosticar l'EB quan hi hagi una extensió de la mucosa de color salmonat amb una extensió ≥ 1 cm proximal a la UEG amb biòpsia concloent.
- 2) No s'ha de realitzar una biòpsia endoscòpica en presència d'una línia Z normal o una línia Z amb <1 cm de variabilitat (és a dir, si no hi ha una imatge clara).
- 3) Hem de descriure l'extensió de l'esòfag de Barrett utilitzant la classificació de Praga que inclou una circumferència i una longitud màxima del segment (figura 3).
- 4) S'ha d'informar de la ubicació del hiata diafragmàtic i de la unió gastroesofàgica.
- 5) Quan sospitem d'EB, s'haurien d'obtenir almenys 8 biòpsies aleatòries per a maximitzar el rendiment de la histologia. En pacients amb sospita d'EB curts (1-2 cm) en què no es poden fer 8 biòpsies, s'haurien d'obtenir almenys 4 biòpsies i una biòpsia de les llengüetes d'EB.
- 6) En pacients amb sospita endoscòpica d'EB i manca de metaplàsia intestinal en la histologia, s'hauria de repetir l'endoscòpia en 1 o 2 anys per a descartar l'EB.

Figura 3. Classificació de Praga per a l'EB



Font: http://www.iwgco.net/docs/Prague_Criteria_Poster.jpg

Les recomanacions per al cribratge d'EB són les següents:

1) Hem de considerar la detecció d'EB en homes amb símptomes crònics (> 5 anys o freqüents) de reflux gastroesofàgic i dos o més factors de risc per EB o càncer d'esòfag (edat > 50 anys, raça caucàsica, presència d'obesitat central, historial actual o passat de tabaquisme o una història confirmada d'EB o càncer d'esòfag en un parent de primer grau).

2) Les dones tenen un risc menor de càncer d'esòfag i no es recomana la detecció d'EB. Es podria considerar en casos individuals amb múltiples factors de risc per EB i càncer d'esòfag (els mateixos que el punt 1).

3) No es recomana l'avaluació de la població general.

4) Abans de realitzar la detecció, s'ha de tenir en compte l'esperança de vida global del pacient i les conseqüències posteriors (necessitat de vigilància endoscòpica periòdica i la teràpia).

5) Si l'avaluació endoscòpica inicial és negativa per EB, no calen més seguiments endoscòpics. Si l'endoscòpia revela l'esofagitis (classificació B, C i D de Los Angeles), es recomana una teràpia amb IBP durant 8-12 setmanes per a garantir la curació de l'esofagitis i una nova endoscòpia per a excloure l'EB subjacent.

Un cop diagnosticat l'EB, hem de seguir les pautes següents per a la vigilància endoscòpica (cal recordar que no serà aplicable en aquells pacients amb una longitud inferior a 1 cm):

Nota

Hi ha una figura amb una esquema molt aclaridor a l'article:

N. J. Shaheen et al., i American College of Gastroenterology (2015). ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus. *The American Journal of Gastroenterology*, 111(1), 30-50. Doi: 10.1038/ajg.2015.322.

- 1) Els pacients solament han de ser vigilats després de l'assessorament adequat sobre els riscos i els beneficis de la vigilància.
- 2) En aquest moment no es recomana l'ús rutinari de tècniques d'imatge avançades que no siguin la cromoendoscòpia.
- 3) Hem de fer biòpsies de quatre quadrants a intervals de 2 cm en pacients sense displàsia i intervals d'1 cm en pacients amb displàsia prèvia.
- 4) Les alteracions macroscòpiques nodulars a nivell de la mucosa s'han d'estudiar per separat, preferiblement amb resecció endoscòpica de la mucosa. Si aquesta no és possible valorar, referir el pacient a un centre de referència.
- 5) No s'han d'obtenir biòpsies de les àrees de la mucosa amb evidència endoscòpica d'esofagitis erosiva.
- 6) La displàsia ha de ser confirmada per 2 patòlegs, almenys 1 especialitzat en patologia gastrointestinal.
- 7) Actualment no es recomana l'ús de biomarcadors addicionals per a l'estratificació del risc de pacients amb EB.
- 8) En pacients amb EB sense displàsia, la vigilància endoscòpica s'ha de realitzar a intervals de 3 a 5 anys.
- 9) Per als pacients amb displàsia indefinida, s'ha de realitzar una endoscòpia repetida després de l'optimització del tractament amb IBP durant 3-6 mesos. Si es confirma la presència de displàsia, es recomana un interval de vigilància de 12 mesos.

10) Per als pacients amb displàsia de grau baix confirmada i sense comorbiditat important, la teràpia endoscòpica amb radiofreqüència es considera la modalitat de tractament preferida. La vigilància endoscòpica cada 12 mesos és una alternativa acceptable.

11) Per als pacients amb displàsia d'alt grau, han de ser tractats amb teràpia endoscòpica excepte si la comorbiditat és tan important que afecti la seva esperança de vida.

Les recomanacions respecte als tractaments estan resumides en els punts següents:

1) Quimioprevenció

- Recomanarem una teràpia amb IBP una vegada al dia en pacients amb EB. No es recomana l'ús sistemàtic de dos cops al dia, llevat que sigui necessari a causa del control deficient dels símptomes de reflux o esofagitis.
- No hem de prescriure rutinàriament antiinflamatoris no esteroïdals ni àcid acetilsalicílic com una estratègia de prevenció de la neoplàsia en pacients amb EB.

2) Teràpia endoscòpica

- Recomanarem una mucosectomia de les lesions nodulars en el segment d'EB com a maniobra diagnòstica i terapèutica inicial. Un cop ressecada la displàsia d'alt grau o carcinoma intramucós, s'ha de realitzar una teràpia ablativa endoscòpica de l'EB restant.
- Si a la resecció endoscòpica de la mucosa trobem neoplàsia en els marges profunds, haurem d'assumir que persisteix una neoplàsia residual. S'han de considerar teràpies endoscòpiques addicionals, quirúrgiques o sistèmiques.
- No hem d'indicar rutinàriament teràpies ablatives endoscòpiques en pacients amb EB sense displàsia pel seu risc baix de progressió a una adenocarcinoma d'esòfag. La teràpia endoscòpica és el procediment a escollir en pacients amb displàsia (grau baix i alt).
- La teràpia endoscòpica és el tractament a escollir en pacients amb adenocarcinoma d'esòfag amb estadificació T1a, tant per la seva efectivitat com per la seva tolerància.
- En pacients amb adenocarcinoma d'esòfag amb estadificació T1b, haurem de discutir en comitè multidisciplinari l'opció terapèutica millor abans d'indicar la teràpia endoscòpica. La teràpia endoscòpica pot ser una estratègia alternativa a l'esofagectomia, especialment en aquells pacients amb

Nota

La neoplàsia d'esòfag apareix sovint en pacients pluripatològics i d'edat avançada, cosa que limita les possibilitats d'un tractament agressiu. Hem d'avaluar el risc-benefici dels tractaments agressius de manera individual.

neoplàsia superficial (sm1), ben diferenciada i que no té una invasió limfovascular, o bé en aquells pacients amb una patologia de base greu.

- L'ecoendoscòpia o altres modalitats de diagnòstic per la imatge prèvies a la realització d'una mucosectomia no aporten informació útil. A més, podrien magnificar o infravalorar les troballes, per la qual cosa no es recomanen prèviament a la realització de la mucosectomia.
- En pacients amb una estadificació T1b, l'ecoendoscòpia pot tenir un paper important per a descartar l'extensió de la neoplàsia. Permet la valoració i mostreig dels ganglis limfàtics regionals.
- El tractament amb radiofreqüència és la tècnica a escollir en pacients tributaris d'una teràpia endoscòpica ablativa (EB amb displàsia sense lesió nodular) o després d'una resecció endoscòpica de les lesions visibles.

3) Tractament quirúrgic

- La cirurgia antireflux no s'ha d'indicar en pacients amb EB com a mesura antineoplàsica. No reverteix els canvis histològics ni redueix el risc d'adenocarcinoma. Estaria indicada en aquells pacients amb control parcial de la simptomatologia del reflux amb el tractament mèdic optimitzat.
- En els casos d'adenocarcinoma d'esòfag amb invasió a la submucosa, especialment aquells amb invasió a les capes mitges o profundes de la submucosa (T1b, SM2-3), es recomana realitzar una resecció d'esòfag i considerar un tractament neoadjuvant.
- En pacients amb una estadificació T1a o T1b sm1, amb diferenciació pobre, invasió limfovascular o mucosectomia incompleta s'haurien de valorar les teràpies quirúrgiques o la multimodalitat, en funció de l'edat, les patologies concomitants i les preferències dels pacients.

8. Esòfag hipersensible i piroso funcional

Els pacients que presenten una MRGE no erosiva presenten una resposta menor al tractament amb IBP que els pacients amb una MRGE erosiva. En pacients amb una MRGE no erosiva i sense resposta al tractament, està indicat realitzar una fibrogastrososcòpia per a descartar altres causes que justifiquin l'absència de resposta. Haurem de prendre biòpsies per a descartar una esofagitis eosinofílica i fer estudi amb una pH-metria de 24 h o una pH-impedància 24 h sense tractament d'IBP per a comprovar o descartar la presència d'RGE. En aquest context, ens podem trobar amb tres situacions: a) reflux patològic (MRNE, malaltia per reflux no erosiva); b) reflux dins dels límits fisiològics amb associació simptomàtica positiva (esòfag hipersensible); i c) absència de reflux patològic i absència de relació simptomàtica o d'alteracions microscòpiques d'esofagitis (piroso funcional) segons els criteris recents de Roma IV.

En aquells pacients sense resposta als IBP (dosis doble) i amb reflux provat previ (segons una pH-metria de 24 h o pH-impedància 24 h sense tractament d'IBP o estudi endoscòpic amb esofagitis de grau C o D, l'estudi funcional que es recomana és una pH-impedància 24h amb tractament. En aquest context, també ens podem trobar amb tres escenaris diferents: a) reflux veritablement refractari (amb estudi funcional patològic malgrat el tractament amb IBP); b) superposició entre la piroso funcional i l'MRGE (si l'exposició és normal i sense associació de símptomes de reflux); o c) superposició entre l'esòfag hipersensible i l'MRGE (si l'exposició àcida amb tractament és normal en l'estudi amb impedància però trobem una associació positiva entre els símptomes de reflux i els episodis de reflux àcid).

Respecte al tractament d'aquests pacients, en pacients amb alguna comorbiditat psicològica (ansietat, depressió o estrès) la disminució del llindar de la percepció pot provocar que estímuls d'intensitat baixa s'identifiquin com a dolorosos. Atès que la serotonina és un neuromodulador central i perifèric important podria tenir un paper fonamental per a disminuir el llindar sensitiu. També hi ha evidències d'una sobrerregulació dels receptors sensibles a l'àcid (per exemple, el receptor TRPV1) en resposta a l'exposició a l'àcid, i d'inflamació neurogènica secundària a l'augment en l'alliberació de la substància P i el seu receptor (neurokinina-1). En el cas dels pacients amb piroso funcional, es creu que l'augment de la sensibilització dels quimiorceptors àcids és secundari a una major permeabilitat que dona accés a substàncies luminals que accedeixen a les capes més profundes de l'esòfag on poden induir una resposta inflamatòria sense relació temporal amb l'estímul de reflux.

Nota

A l'últim consens de Roma IV pels trastorns esofàgics, trobareu una classificació dels pacients amb clínica d'RGE segons els criteris de Roma IV i en funció de les troballes en l'endoscòpia i els estudis funcionals (vegeu Aziz et al. (2016)).

Respecte al tractament, en els pacients amb l'esòfag hipersensible sensible a l'àcid es recomana un tractament amb IBP atès que poden respondre a un IBP amb dosis estàndard o una doble dosi. No obstant això, els pacients amb símptomes secundaris de reflux dèbilment àcid i no àcid en general són refractaris al tractament amb IBP. Hi ha molt poca evidència de la resposta d'aquest pacients als procediments antireflux. El pilar del tractament de l'esòfag hipersensible i la piroisi funcional es basa en els moduladors del dolor incloent antidepressius tricíclics, inhibidors selectius de la recaptació de serotonina, inhibidors noradrenèrgics de la recaptació de serotonina i gabapentenoides. En tot cas, aquest fàrmac s'han d'administrar amb dosis que no alterin l'estat d'ànim.

Nota

A l'últim consens de Roma IV pels trastorns esofàgics, trobareu una taula molt clara amb les diferents dosis i fàrmacs utilitzats.

9. Tractament de l'MRGE

Els objectius que persegueix el tractament de l'MRGE són els següents: a) control de la simptomatologia; b) curació de les lesions; c) prevenció de la recidiva i de les complicacions; d) evitar la progressió cap a displàsia i l'adenocarcinoma.

A continuació, detallem els tractaments actuals principals per a l'MRGE.

9.1. Mesures higiènic-dietètiques

Inclouen una sèrie de consells de recomanació freqüent que, no obstant això, són de caràcter empíric, amb evidències científiques febles o no conclouents sobre la seva utilitat. Sembla raonable, per tant, no ser excessivament contundent en les restriccions dietètiques i solament recórrer a les mateixes en subgrups de pacients en què, per exemple, hi ha una relació clara entre l'aparició de la clínica de reflux o la ingesta de determinats aliments o fàrmacs. L'augment de pes corporal és un dels factors sobre els quals tenim més evidència, però també un dels més difícils de solucionar.

Respecte a les mesures posturals, diversos estudis mostren que el reflux augmenta en decúbit dret, per tant, els pacients que dormen amb la capçalera del llit aixecat (45°) i en decúbit esquerra presenten menys episodis de reflux. Malgrat que no tots els estudis mostren una associació clara en aquesta mesura pot ser recomanable en aquells pacients que la tolerin i presentin una pH-metria que mostri una gran exposició a l'àcid de predomini nocturn i amb mal aclariment esofàgic.

9.2. Antiàcids i alginats

El mecanisme d'acció es basa a neutralitzar la secreció àcida (hidròxid d'alumini, carbonat càlcic) o crear un efecte barrera entre el contingut refluït i la mucosa esofàgica per a prevenir el reflux de l'*acid pocket* (alginats). La seva indicació la trobaríem com a teràpia adjuvant als IBP, amb l'objectiu de millorar el control dels símptomes típics en pacients en què els antisecretors presenten pèrdues esporàdiques d'eficàcia.

9.3. Sucralfat

Exerceix un efecte citoprotector local unint-se als àcids biliars i a la pepsina, a més de facilitar la cicatrització de les lesions. No posseeix indicació específica en l'MRGE i s'utilitza excepcionalment. Podria ser d'utilitat en casos en què

interessi tractar de forma específica el reflux alcalí. La seva presentació és en sobres d'1 g, amb una posologia d'1 g via oral 4 vegades al dia, 1 hora abans dels àpats i abans d'anar a dormir.

9.4. Antisecretors

Són els antagonistes dels receptors de la histamina 2 (anti-H2) i els inhibidors de la bomba de protons (IBP).

9.4.1. Antagonistes dels receptors de la histamina 2 (anti-H2)

Tenen una eficàcia inferior que els IBP en el control simptomàtic i en la resolució de l'esofagitis, i també en la prevenció de les recidives i complicacions. Són una alternativa vàlida en pacients amb simptomatologia lleu i en els casos infreqüents que els IBP causin efectes adversos greus. La seva eficàcia no millora quan se supera la dosi estàndard (300 mg / d de ranitidina, 40 mg / d de famotidina, 800-1.000 mg / d de cimetidina, 300 mg / d de nizatidina, i 150 mg / d de roxatidina).

9.4.2. Inhibidors de la bomba de protons (IBP)

Són el tractament a escollir en pacients amb símptomes moderats o greus.

Són eficaços tant en la seva administració a demanda com de forma continuada. Les seves taxes de curació de la mucosa inicial són properes al 90%, però la resolució completa dels símptomes quan s'empren dosis estàndards solament s'aconsegueix en el 60-70% dels casos. Les molècules que constitueixen aquest grup i les dosis de tractament estàndard de les mateixes són: omeprazole 20 mg / d, lansoprazole 30 mg / d, rabeprazole 20 mg / d, pantoprazole 40 mg / d i esomeprazole 20 mg/d. Malgrat que l'eficàcia clínica dels diferents IBP és similar a les esofagitis lleus, l'esomeprazole i el rabeprazole aconseguen una inhibició major de la secreció àcida i són més efectius en pacients amb esofagitis greus. Les pautes i indicacions establertes són les següents:

1) MRGE típica no complicada amb símptomes lleus: informar sobre recomanacions higiènic-dietètiques i emprar l'IBP a demanda.

2) MRGE típica no complicada amb símptomes moderats: qualsevol IBP amb una dosi estàndard durant 4 setmanes (doblar la dosi i perllongar unes altres 4 setmanes si no respon) i continuar amb un tractament de manteniment basat en IBP a demanda o intermitent. Si la necessitat de tractament intermitent és superior a 3 cicles anuals, una alternativa pot ser l'administració d'una teràpia de manteniment de la menor dosi que resulti eficaç per al control simptomàtic. En l'MRGE no erosiva l'efectivitat del tractament antisecretor és in-

ferior respecte a les formes amb esofagitis. En cas de refractarietat a la dosi estàndard d'IBP és adequat incrementar la dosi a esomeprazole 40 mg cada 12 hores i prolongar el període d'administració. Si millora amb aquestes dosis podem després disminuir la dosi fins a la mínima necessària per a mantenir el pacient lliure de símptomes i passar a l'omeprazole, que és marcadament més econòmic. Si el pacient no respon a l'esomeprazole amb dosis altes, ens hem de plantejar la possibilitat que el pacient pateixi una piroisi funcional.

Com hem dit abans, en pacients amb MRGE ben definida prèviament (endoscòpia, pH-metria / pH-impedància patològiques), però refractària a l'IBP, s'ha d'optimitzar el tractament (afegir mesures higiènic-dietètiques, afegir antiàcids o sucralfat, assegurar l'adherència al tractament) i si aquestes no obtenen el resultat desitjat, es procedirà a una reavaluació diagnòstica que inclogui una nova endoscòpia (especialment si existia una esofagitis prèvia) o nous registres de pH-impedància amb un tractament antisecretor per a poder seleccionar aquells pacients que es puguin beneficiar d'altres teràpies (baclofèn).

3) MRGE complicada (esofagitis greu): Dosis dobles d'IBP (seria recomanable l'omeprazole 40 cada 12 i si no respon l'esomeprazole 40 cada 12) durant 8 setmanes i continuar amb una teràpia de manteniment amb una dosi estàndard o inferior, en funció del control simptomàtic.

4) MRGE no erosiva: l'efectivitat del tractament antisecretor és inferior respecte a les formes amb esofagitis. En cas de refractarietat amb la dosi estàndard d'IBP és adequat incrementar la dosi i prolongar el seu període d'administració o canviar d'IBP. Si aquestes mesures no obtenen resposta, s'ha de plantejar la possibilitat que el pacient pateixi una piroisi funcional.

5) Esòfag de Barrett: La informació disponible respecte a la dosi més eficient en els pacients amb EB per a prevenir la progressió a una neoplàsia és escassa. En l'actualitat, es recomana que en aquells pacients amb clínica d'RGE realitzin una dosi efectiva pel control simptomàtic i que en aquells pacients sense clínica, es recomani la quimioprevenició fent servir una dosi estàndard d'IBP.

6) En els casos amb clínica atípica (dolor toràcic, laringitis crònica, tos) s'ha recomanat l'ús d'una dosi doble d'IBP (preferiblement amb dosis molt altes: esomeprazole 40 mg cada 12 hores) durant llargs períodes de temps (més de 12 setmanes). Revisions sistemàtiques i assajos aleatoritzats recents, però posen en dubte l'efectivitat d'aquest maneig, especialment en absència d'una clínica típica associada. Les guies més recents recomanen realitzar un estudi amb pH-metria o impedanciometria 24h sense tractament amb IBP en els pacients que no hagin respost a un tractament empíric amb IBP, per tal de confirmar o descartar la presència de reflux patològic.

Nota

El concepte pràctic és que la tos, el dolor toràcic o la laringitis crònica són excepcionalment deguts al reflux si no hi ha una simptomatologia típica d'MRGE.

9.5. Procinètics

En molts pacients amb MRGE, la funció motora del cos esofàgic està intacta i normal; no obstant això, la hipomotilitat del cos esofàgic, troballa molt freqüent en aquests pacients, pot contribuir en un retard de l'aclariment esofàgic augmentant la probabilitat d'esofagitis. Dins l'espectre d'hipomotilitat podem trobar: una peristalsis esofàgica fragmentada, una motilitat esofàgica ineficaç, absència de contractilitat o dificultat pel buidament del cos esofàgic.

Els fàrmacs procinètics actuen estimulants la motilitat esofagogastrica, augmentant el to i reduint les relaxacions transitòries de l'EEI i, en algun cas, també modificant el flux i la composició de la saliva i la secreció de bicarbonat per les glàndules esofàgiques. La cisaprida és el fàrmac més ben estudiat però el seu ús ha estat restringit per l'aparició d'efectes adversos greus cardiovasculars. El tegaserod, un agonista parcial de receptors 5-HT₄, amb efecte sobre la motilitat i el citoprotector també es van retirar del mercat per raons de seguretat. La resta dels procinètics (cinitaprida, levosulpirida, cleboprida, metoclopramida, domperidona i macròlids com ara l'eritromicina) han estat insuficientment avaluats, associats a un IBP, estarien indicats en el subgrup de pacients amb predomini de la regurgitació i amb retard del buidament gàstric.

9.6. Agents antireflux

La seva acció es basa a contrarestar els mecanismes fisiopatològics que generen el reflux. El baclofèn és un agonista dels receptors per al GABA capaç d'incrementar la pressió de l'EEI i reduir el nombre d'esdeveniments de reflux, tant àcid com no àcid. La dosi se situa entre 4-10 mg/dia, repartides en tres cops al dia, malgrat que la presència d'efectes secundaris (somnia, confusió, mareig, tremolor o debilitat) limiten el seu ús. Els cannabinoides reduïxen el nombre de relaxacions transitòries de l'EEI però també té limitada la seva aplicació pels seus efectes adversos sobre el sistema nerviós central.

9.7. Tractament endoscòpic

La dilatació endoscòpica d'una estenosi pèptica de l'esòfag constitueix un procediment rutinari en la majoria de les unitats d'endoscòpia. Per al tractament del reflux s'han assajat una àmplia varietat de tècniques que inclouen la gastroplàstia endoluminal (plicatures i sutures), la radiofreqüència (mètode d'Stretta), la injecció de polímers i la col·locació de pròtesis expansibles d'hidrogel. Cap no ha obtingut indicació terapèutica, per la qual cosa el seu ús s'ha de restringir a un context d'assajos clínics prospectius.

9.8. Tractament quirúrgic

La funduplicació total o parcial constitueix una alternativa al tractament mèdic en grups seleccionats de pacients. La seva efectivitat és similar al tractament mèdic en termes de control simptomàtic, de curació d'esofagitis i de

qualitat de vida mesurada a l'any de la intervenció. Segons l'estudi europeu Lotus publicat el 2011, als 5 anys de seguiment post fundoplicació (laparoscòpica) en comparació d'aquells pacients amb tractament amb esomeprazole va demostrar que la majoria dels pacients dels 2 grups de tractament romanen en remissió durant el seguiment. En un anàlisi exploratori, les taxes de remissió estimades als 5 anys van ser majors en el grup en tractament amb esomeprazole però evidenciaven més regurgitació amb esomeprazole que amb post fundoplicació. En canvi, la disfàgia, la distensió abdominal i la flatulència eren més freqüents després de la fundoplicació. Tot i això, ambdós tractaments van ser ben tolerats, sense mortalitat relacionada amb cirurgia i amb perfils de seguretat similars per ambdós. La possibilitat de realitzar la intervenció per via laparoscòpica comporta avantatges afegits en termes d'estalvi de costos, dies d'estada hospitalària i temps d'incorporació a la feina.

Les seves indicacions, amb major consens, són:

- Pacients joves amb bona resposta simptomàtica a un tractament farmacològic però que, o bé prefereixen la cirurgia al tractament mèdic crònic, o bé són intolerants a aquest.
- Síntomes persistents a causa de la regurgitació, i especialment si apareixen complicacions respiratòries.
- Estenosis pèptiques esofàgiques recurrents en individus joves.

No obstant això, aquesta tècnica quirúrgica presenta una morbiditat (impossibilitat per eructar o vomitar, disfàgia, sacietat precoç) que se situa al voltant del 10-20% i la mortalitat és aproximadament del 0,5%. En algunes sèries, al cap de 5 anys, més del 50% dels pacients requereixen novament fàrmacs antisecretores. Per aquests motius cal subratllar la necessitat que l'abordatge quirúrgic sigui dut a terme per un grup amb experiència.

A diferència de les HH paraesofàgiques que necessiten reparacions quirúrgiques, fins i tot en absència de símptomes a causa del seu potencial desenvolupament de complicacions com ara l'hemorràgia, la encarceració, l'obstrucció i la perforació, les HH per lliscament, en general, no requereixen tractament quirúrgic. Les indicacions de tractament quirúrgic de l'MRGE són les mateixes en pacients amb i sense HH.

Bibliografia

Alcedo, J., i Mearín, F. (2012). La enfermedad por reflujo gastroesofágico y sus complicaciones. A M. A. Montoro i J. C. García Pagán (Ed.), *Gastroenterología y Hepatología. Problemas Comunes en la Práctica Clínica* (cap. 11, p. 197-211). Madrid: Jarpyo Editores.

Aziz, Q., et al. (2016). Functional Esophageal Disorders. *Gastroenterology* (15 febrer 2016). Doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.012.

Marzo, M., et al., i Grupo de Trabajo de la GPC sobre ERGE (2009). Manejo del paciente con ERGE. Guía de práctica clínica. Actualización 2008. *Gastroenterología y Hepatología*, 32 (6), 431-464. Doi: 10.1016/j.gastrohep.2009.04.004.

Perez de la Serna y Bueno, J. (2015). Pirosis y regurgitación: diagnóstico. A G. Lacima, M. Mínguez, J. Serra, i A. Accarino (Coord.), *Tratado de Neurogastroenterología y Motilidad Digestiva* (tomo II, cap. 18, p. 24-32). Madrid: Editorial Médica Panamericana.

Perez de la Serna y Bueno, J. (2015). Tratamiento del reflujo gastroesofágico y del esófago hipersensible. A G. Lacima, M. Mínguez, J. Serra, i A. Accarino (Coord.), *Tratado de Neurogastroenterología y Motilidad Digestiva* (tomo II, cap. 30, p. 132-142). Madrid: Editorial Médica Panamericana.

Roman, S., et al., i GERD consensus group (2017). Ambulatory reflux monitoring for diagnosis of gastro-esophageal reflux disease: Update of the Porto consensus and recommendations from an international consensus group. *Neurogastroenterology & Motility*, 29 (10), 1-15. Doi: 10.1111/nmo.13067.

Savarino, E., et al., en nom de l'International Working Group for Disorders of Gastrointestinal Motility and Function (2017). Expert consensus document: Advances in the physiological assessment and diagnosis of GERD, *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 14 (11), 665-676. Doi: 10.1038/nrgastro.2017.130.

Shaheen, N. J., et al., i American College of Gastroenterology (2015). ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus. *The American Journal of Gastroenterology*, 111(1), 30-50. Doi: 10.1038/ajg.2015.322.

