

# Gastroesophageal reflux disease, Barrett's esophagus. Pathophysiology, classification and treatment. Review

## Enfermedad por reflujo gastroesofágico, Esófago de Barret. Fisiopatología, clasificación y tratamiento. Revisión

Pamela Elizabeth Lizondo<sup>1</sup> ✉ , Elio Prieto Gonzalez<sup>2</sup> ✉ 

<sup>1</sup>Carrera de Licenciatura en Enfermería. Universidad Abierta Interamericana. Argentina.

<sup>2</sup>Centro de Altos Estudios en Ciencias Humanas y de la Salud (CAECIHS). Universidad Abierta Interamericana. Argentina.

Received: 10-01-2023

Revised: 16-04-2023

Accepted: 15-07-2023

Published: 16-07-2023

How to Cite: Lizondo PE, Prieto Gonzalez E. Gastroesophageal reflux disease, Barrett's esophagus. Pathophysiology, classification and treatment. Review. Interamerican Journal of Health Sciences. 2023; 3:22. <https://doi.org/10.59471/ijhsc202322>

### ABSTRACT

**Introduction:** the pathophysiology of Gastroesophageal Reflux Disease is reviewed as well as the classification of Barrett's esophagus. Several therapeutic perspectives are addressed: the use of drugs, surgery, endoprosthesis and tissue regeneration therapies with stem cells.

**Objectives:** to discuss the pathophysiology of GERD as well as the evolution of available treatments for this condition. To highlight the impact of stem cell therapy and the development of organoids for the reconstruction of esophageal regions such as the lower esophageal sphincter.

**Method:** pubmed and Google Scholar were searched using the keywords: gastroesophageal reflux disease, GERD, GERD physiopathology, digestive physiology, esophagus anatomy histology, Barrett's esophagus, Barrett's esophagus diagnosis, esophageal adenocarcinoma, GERD treatment, GERD surgery, GERD implants. Papers published from 2018 to 2022 inclusive were filtered by full text and sorted by "most recent". Reviews and original papers were included. Only those publicly available were consulted.

**Conclusions:** GERD is a highly prevalent condition that is related to exposure to multiple environmental factors. Hydrogen retrodiffusion and variant gastric contents reaching the esophagus lead to metaplastic changes that may result in adenocarcinomas. Various diagnostic techniques such as VEDA, manometry, pHmetry, and impedancemetry also allow the monitoring and prognostic characterization of GERD. Nutritional prevention, lifestyle changes and pharmacological approach aim to favor the competence of the lower esophageal sphincter, as well as to decrease the production of hydrochloric acid and the overexposure of the esophageal mucosa. Surgery and translational medicine, such as stem cell tissue engineering, offer promising approaches for esophageal reconstruction, while the results obtained with organoids and 3D printing on biomatrices foreshadow the production of functional esophagi as part of new therapies for GERD.

### KEYWORDS

Gastro Esophageal Reflux Disease, GERD Treatment, Barret Esophagus, Stem Cell, Tissue Engineering, Organoids.

### RESUMEN

**Introducción:** se revisa la fisiopatología de la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico, así como la clasificación de esófago de Barret. Se abordan diversas perspectivas terapéuticas: el uso de fármacos, la cirugía, las endoprótesis y las terapias de regeneración de tejidos con células madre.

**Objetivos:** discutir la fisiopatología de la ERGE al tiempo que la evolución de los tratamientos disponibles para esta afección. Poner en relieve el impacto de la terapia con células madre y el desarrollo de organoides para la

reconstrucción de regiones del esófago como el esfínter esofágico inferior.

**Método:** se realizaron búsquedas en Pubmed y Google Scholar utilizando las palabras clave: Gastroesophageal reflux disease, GERD, GERD physiopathology, digestive physiology, esophagus anatomy histology, Barrett's esophagus, Barrett's esophagus diagnosis, esophageal adenocarcinoma, GERD treatment, GERD surgery, GERD implants. Se filtraron por *full text*, los artículos publicados desde el 2018 hasta el 2022 inclusive y se ordenó por "más recientes". Se incluyeron revisiones y artículos originales. Se consultaron solo aquellos de acceso público.

**Conclusiones:** la ERGE es una afección de alta prevalencia que se relaciona con la exposición a múltiples factores ambientales. La retro difusión de hidrogeniones y las variantes de contenidos gástricos que alcanzan el esófago, conducen cambios metaplásicos que pueden derivar en adenocarcinomas. Diversas técnicas diagnósticas como la VEDA, la manometría, la pHmetría, y la impedanciometría permiten, además, el seguimiento y caracterización pronóstica de la ERGE. La prevención nutricional, los cambios en el estilo de vida y el abordaje farmacológico, tienen como objetivo favorecer la competencia del esfínter esofágico inferior, así como disminuir la producción de ácido clorhídrico y la sobre exposición de la mucosa esofágica. La cirugía y la medicina traslacional, como la ingeniería de tejidos con células madre, ofrecen enfoques prometedores para la reconstrucción del esófago mientras que los resultados obtenidos con organoides y la impresión 3D sobre biomatrices, preanuncian la producción de esófagos funcionales dentro de las nuevas terapias para la ERGE.

## PALABRAS CLAVE

Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico, Tratamiento de ERGE, Esófago de Barret, Células Madre, Ingeniería de Tejidos, Organoides.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) es un trastorno digestivo multicausal crónico muy frecuente. Se estima que la prevalencia a nivel mundial es del 20 %, <sup>(1)</sup> y en Argentina del 23 %. <sup>(2)</sup> La ERGE es una condición en la cual el contenido gástrico es regurgitado hacia el esófago (RGE) y en ocasiones a la faringe (REF). <sup>(3,4)</sup> El cuadro clínico está determinado por: pirosis, dolor torácico, asma, disfonía, pérdida del esmalte dental, otitis, sinusitis, laringitis, fibrosis pulmonar idiopática y regurgitación, tanto durante el día como en la noche. <sup>(5)</sup> Actualmente la mayoría de los tratamientos prescritos se sustentan en la disminución de la producción de ácido clorhídrico (HCL) mediante la administración de fármacos inhibidores de la bomba de protones (IBP) y antihistamínicos H<sub>2</sub>, <sup>(6)</sup> sin embargo, este tratamiento no es efectivo en todos los pacientes. Algunos tratamientos innovadores proponen recuperar el tono muscular del esfínter esofágico inferior (EEI), <sup>(7)</sup> otros intentan reemplazarlo quirúrgicamente mediante el uso de prótesis <sup>(8,9)</sup> mientras que más recientemente se han desarrollado abordajes basados en la regeneración del esfínter mediante la terapia con células madre (CM). <sup>(10)</sup>

### Anatomía del esófago

Los órganos involucrados en la ERGE son principalmente el estómago y el esófago.

El esófago comunica la hipofaringe con el estómago, y en un adulto mide aproximadamente 25 cm. Es un órgano tubular, flexible y fácilmente dilatado. Su pared está constituida por dos capas musculares, una capa submucosa y otra mucosa. La capa muscular exterior es longitudinal, mientras que la interna es circular. Los primeros 2- 6 cm son exclusivamente de musculatura estriada y a medida que se avanza en sentido caudal hay una transición gradual a musculatura lisa. El segmento que abarca el 30 % superior del esófago se compone de fibras exclusivamente estriadas, el tramo distal presenta un 30 a 45 % de fibras de músculo liso, mientras que el tercio medio tiene una musculatura en la que se mezclan fibras estriadas y lisas. <sup>(11,12,13)</sup> La submucosa es rica en vasos sanguíneos, fibras nerviosas y glándulas tubulares mucosas. La mucosa está formada por un epitelio plano estratificado no queratinizado con un gran número de células caliciformes.

El punto donde se comunica el esófago con el estómago se denomina unión gastroesofágica (UGE). No está demostrado que el EEI sea un esfínter anatómico como tal, sino que se trata de un esfínter funcional. El EEI se describe como un engrosamiento muscular asimétrico constituido por las fibras musculares arciformes del estómago. En esta zona, el esófago está firmemente unido con el diafragma por medio del ligamento freno esofágico, también llamado membrana freno esofágica de Laimer-Bertelli. El EEI atraviesa el hiato esofágico, el cual es un orificio ovalado de bordes musculares, denominados pilares, que se encuentra hacia la región posterior del diafragma. <sup>(14,15)</sup>

### Histología del esófago

El esófago presenta una organización en cuatro capas: Una capa mucosa, una submucosa, una muscular propia y una adventicia. La mucosa a su vez comprende tres capas: el epitelio, la lámina propia y la muscular de la mucosa. En la transición de la hipofaringe al esófago, el epitelio es estratificado de células escamosas no queratinizadas. Esta disposición celular es consistente con la función del esófago, ya que permite resistir la abrasión producida por el bolo alimenticio durante la deglución.<sup>(15)</sup> La capa de células epiteliales más próxima a la membrana basal se compone de CM que se dividen asimétricamente, es decir, que cada célula da lugar una CM y otra diferenciada que adopta un fenotipo escamoso a medida que alcanza la luz esofágica.<sup>(10,16)</sup> La capa intermedia del epitelio es un estrato espinoso que mantiene la estructura del tejido, y finalmente hay una capa que contiene numerosas células de núcleos aplanados. No obstante, en la porción inferior del esófago, el epitelio sufre un cambio brusco y se transforma en un epitelio de células cilíndricas, de aspecto rojizo, de contenido mucoso, que guarda grandes similitudes con el del estómago. Este cambio se da por debajo del hiato esofágico y se denomina línea en Z por su forma zigzagueante. En cuanto a la lámina propia, su constitución integra tejido conectivo areolar, laxo, con fibras conjuntivas y elásticas preferentemente en sentido longitudinal. Esta lámina emite prolongaciones llamadas papilas hacia la capa epitelial. Por último, la mucosa posee una capa muscular propia conformada por finas fibras musculares lisas cuya función aún no está bien establecida.<sup>(13)</sup>

La capa submucosa es de tejido conectivo laxo. Posee una rica red de linfáticos, células del sistema inmune, glándulas y un plexo nervioso llamado plexo submucoso de Meissner. Entre las capas de fibras musculares longitudinales y circulares se ubica un plexo nervioso bien definido, el plexo mientérico de Auerbach.<sup>(13)</sup>

Por último, la adventicia es una capa delgada y fibrosa que envuelve al esófago. Por ella discurren los vasos y los nervios que irrigan e inervan al esófago. Este órgano carece de serosa, apenas una porción abdominal está parcialmente cubierta por ella.<sup>(15)</sup>

### Fisiología del esófago

El EES presenta alta presión endoluminal para evitar la deglución de aire, es por lo que solamente permanece abierto por 1 segundo para el paso del alimento.<sup>(17)</sup> El EEI suele mantener una contracción tónica con una presión endoluminal de 30 mmHg,<sup>(12)</sup> y su función principal es la de oponerse al reflujo gastroesofágico (RGE) junto con los pilares diafragmáticos.<sup>(17)</sup>

El RGE se define como el ascenso del contenido gástrico hacia el esófago torácico. Si es asintomático, ocurre por períodos cortos, y especialmente en el periodo posprandial se considera fisiológico. Pero cuando el RGE causa síntomas recurrentes, extraesofágicos que afectan la calidad de vida de quienes lo sufren, se considera patológico y puede derivar en trastornos tales como: esofagitis erosiva, estenosis esofágica, esófago de Barret (EB) y adenocarcinoma (ADC).<sup>(5)</sup>

La actividad del EEI es mediada por factores miogénicos, que intervienen en el mantenimiento del tono del EE. Estos factores son calciodependientes, neurogénicos y hormonales. Los factores miogénicos que aumentan la presión en reposo son: la acetilcolina, sustancias  $\alpha$ -adrenérgicas, la eserina-neostigmina y el edrofonio, mientras que las sustancias que la disminuyen son: los anticolinérgicos, los agentes  $\beta$ -adrenérgicos, el péptido intestinal vasoactivo, la serotonina y los nucleótidos cíclicos. En cuanto a los factores hormonales; sustancias como: gastrina, motilina, sustancia P, bombesina, angiotensina y la histamina contribuyen a aumentar la presión de reposo; mientras que la secretina, el glucagón, la colecistoquinina, la somatostatina, el péptido inhibidor gástrico, la progesterona y los estrógenos la disminuyen. Con respecto a las prostaglandinas, la PGF2 $\alpha$  aumenta el tono del EEI, mientras que la PGE1, PGE2 lo disminuyen. En cuanto a los fármacos que ejercen cambios en la presión de reposo del EEI se puede mencionar a la metoclopramida, la domperidona e indometacina que aumentan su tono, por el contrario, el alcohol, la nicotina y la papaverina-teofilina lo disminuyen, así como los alimentos ricos en grasas y el chocolate.<sup>(17)</sup>

### Mecanismos de defensa del esófago

El estómago es uno de los lugares con más bajo pH que encontramos en la naturaleza, las ventajas que aporta la secreción de HCL en la cavidad gástrica incluyen la desnaturalización de las proteínas (en la que complementa la acción de la pepsina (la forma activa de la enzima que depende de la acción del HCL sobre el pepsinógeno), la solubilización de metales y la acción bactericida. La llegada del jugo gástrico al esófago en el individuo sano está asociada a relajaciones transitorias relacionadas al ascenso de gases al esófago y de forma reiterada en el momento en el que el EEI se abre para dejar paso al alimento. Estas relajaciones fisiológicas se denominan relajaciones transitorias del EEI (RTEEI).<sup>(18)</sup>

Los mecanismos de defensa de la barrera esofágica tiene tres componentes: el preepitelial, constituido por moco, agua y bicarbonato, el epitelial constituido por las células del epitelio y sus sistemas buffers y de arrastre y en último lugar el componente postepitelial en el que el papel preponderante lo tiene el flujo sanguíneo que por un lado arrastra aquellos tóxicos que hayan podido llegar hasta ahí y que por otra parte llevan al sitio de la lesión

O<sub>2</sub>, nutrientes y factores de crecimiento necesarios para la proliferación celular. Otro proceso antirreflujo es el aclaramiento esofágico.<sup>(19)</sup> En primer lugar, el volumétrico, que consiste en la expulsión del ácido referido a partir de una contracción peristáltica posterior a la apertura del EEI y en segundo lugar el aclaramiento residual que depende del reflejo esófago salival, después de la relajación del EEI, que estimula la salivación que contiene bicarbonato que eleva el pH.<sup>(20)</sup> La barrera antirreflujo es el conjunto de estructuras anatómicas que impiden mecánicamente el ascenso del contenido gástrico y está compuesto por el EEI, los pilares diafragmáticos, el ligamento frenoesofágico, el ángulo de His y la presión positiva dentro de la cavidad abdominal.<sup>(21)</sup>

### Fisiopatología de la erge

Como se mencionó en la introducción, la ERGE es multicausal, aunque, de modo general, se puede decir que la patogenia se debe al desequilibrio entre los factores agresivos como el jugo gástrico, la pepsina y las sales biliares y los factores defensivos mencionados anteriormente.

Las causas esofágicas están determinadas por fallas motoras como las RTEEI de duración mayor a 10 segundos, lo que permite que el contenido gástrico refluya provocando daño en la mucosa. Se estima que el 20 % de los casos está relacionado a un EEI hipotenso.<sup>(22)</sup> Otro mecanismo que genera el RGE son las hernias hiatales por desplazamiento que consisten en un ascenso anómalo de la porción superior del estómago hacia el tórax mediante el hiato esofágico. Otro factor es la alteración de la motilidad del esófago a consecuencia del uso de fármacos (antiespasmódicos, psicofármacos, bloqueadores del calcio, nitritos y hormonas como la progesterona) y cualquier fármaco que cause daño directo a la mucosa, alimentos (chocolates, anís, ajo), así como alimentos muy calientes, el consumo de tabaco, y la ocurrencia de vómitos. El consumo excesivo de alcohol, causa agresión directa a la mucosa esofágica y afecta los mecanismos de transporte iónico celular.<sup>(22)</sup> Asimismo, hay factores favorecedores del reflujo relacionados al aumento de la presión intragástrica, como sucede en el retardo del vaciamiento gástrico, la obesidad y el embarazo.<sup>(23,24,25)</sup>

El RGE permanente induce ruptura, destrucción y erosión del epitelio. Además, existe el reflujo duodeno-gastroesofágico (RDGE) en el que el contenido duodenal retorna hacia el esófago junto con el jugo gástrico. En presencia de ácido, pepsina, y tripsina, los ácidos biliares que son capaces de atravesar la mucosa esofágica, actúan como detergentes y favorecen la retro difusión de H<sup>+</sup> hacia la mucosa. La capacidad de la mucosa para soportar lesiones es un factor clave en el desarrollo de la ERGE.<sup>(26)</sup>

Estudios de la ERGE, tanto en humanos como en modelos experimentales, han demostrado que el ácido presente en la luz esofágica ataca primero a las estructuras intercelulares de unión, ya que el primer evento relacionado con la lesión por ácido es el aumento de la permeabilidad paracelular, lo que desencadena una respuesta inflamatoria. La acidificación de los espacios intercelulares permite que los iones H<sup>+</sup> accedan a la membrana basolateral de las células epiteliales. Dicha membrana es mucho más permeable que la apical. Es por lo que, los hidrogeniones son llevados al citosol por el transportador de membrana Cl/HCO<sub>3</sub> dependiente del sodio, dando inicio al proceso de lesión / reparación celular. A su vez, la acidificación del pH intracelular se relaciona con el cotransportador NaK<sub>2</sub>Cl bumetanida-sensible, que a pH ácido actúa transportando iones y agua al interior de la célula. Sumado a que, a pH ácido los mecanismos celulares de extrusión se inhiben, lo que conduce al edema y la necrosis celular.<sup>(27)</sup> Existen otros mecanismos involucrados en la lesión mucosa inducida por el ácido y la pepsina y que incluso puede que revistan mayor importancia que el efecto que el pH ejerce sobre el epitelio esofágico. En tal sentido, es relevante el papel de las especies reactivas del oxígeno (EROs) en el proceso de lesión mucosa. La producción de EROs tiene lugar dentro del conjunto de procesos celulares de respuesta a la agresión. Cuando ocurre el cambio en el fenotipo de los macrófagos y los polimorfonucleares, estos se activan, liberan sustancias inflamatorias como las citocinas, junto a EROs, como el anión superóxido y el peróxido de hidrógeno que destruyen células tumorales y microorganismos, pero que a su vez son capaces de lesionar células normales del propio sujeto. En estas circunstancias se ven afectadas tanto las membranas plasmáticas, la producción de ATP a nivel mitocondrial, la síntesis proteica y el material genético, lo que puede aumentar la tasa de mutaciones y en consecuencia iniciar el proceso de transformación maligna. Las acciones de las EROs son contrarrestadas por una variedad de sistemas antioxidantes, pero cuando estos mecanismos defensivos resultan sobrepasados, aparece el estrés oxidativo, que es un elemento central en la etiopatogenia de muchas enfermedades de alta prevalencia como el cáncer.<sup>(27)</sup>

### Clasificación de la erge

La ERGE se ha dividido en dos grandes grupos: los síndromes esofágicos y los extraesofágicos. A su vez, los esofágicos se subdividen en aquellos que se caracterizan por ser solamente sintomáticos, como la ERGE no erosiva (ERNE), el dolor torácico de origen no cardíaco, y aquellos en los que además se observan lesiones visibles macroscópicamente en una video endoscopia digestiva alta (VEDA) como en el caso de la esofagitis, la estenosis, el esófago de Barret y el adenocarcinoma.<sup>(28)</sup>



### Esófago de barret

Cuando la ERGE es sostenida en el tiempo, se producen una serie de alteraciones a nivel epitelial que generan complicaciones en el cuadro como el EB y el ADC. En primer lugar, el EB es una metaplasia que se da generalmente en el esófago distal. Es decir, el epitelio escamoso multi estratificado es reemplazado por un epitelio de células columnares con células caliciformes o metaplasia intestinal especializada (MEI). Siendo la MEI de gran potencial oncogénico que predispone al desarrollo de ADC.<sup>(29)</sup>

Las razones y la secuencia exacta de cómo se producen estos cambios a nivel epitelial aún se encuentran en discusión, aunque, se acepta la progresión en varios pasos, que va desde la metaplasia, pasa por la displasia y termina en anaplasia. Esta progresión, al igual que en otros trastornos pre neoplásicos, es favorecida por la predisposición genética asociada a la exposición ambiental. Siendo la ERGE el principal factor de riesgo para el desarrollo del EB aunque también participan en menor medida el tabaquismo, el alcoholismo y la obesidad, entre otros.<sup>(30)</sup>

Se cree que la metaplasia se origina a partir de las CM pluripotenciales presentes en el estrato basal del epitelio, las cuales son capaces de diferenciarse en varios fenotipos dependiendo del estímulo dominante al que son expuestas. El reflujo induciría alteraciones en los factores de transcripción claves para el desarrollo de las células epiteliales, de manera que, cuando éste es principalmente ácido, el epitelio adopta un modelo muy similar al de la mucosa cardial o fúndica; por el contrario, cuando el contenido refluído es de predominio biliar se origina una metaplasia de tipo intestinal, y en el caso de que el reflujo sea mixto, el epitelio esofágico adquiere un patrón histológico en mosaico el cual combina ambos componentes celulares. Todos estos cambios tienen como objetivo conferirle resistencia al epitelio.<sup>(29,31,32,33)</sup>

Otros autores refieren que el reflujo de ácidos biliares asociados a procesos inflamatorios promueve la migración de CM desde la región del cardias hacia el esófago distal, lo que daría como resultado un epitelio columnar.<sup>(34)</sup> Estudios *in vitro* sugieren que la exposición prolongada al ácido, como ocurre en la ERGE, causa daños en el ADN, lo que estimula la hiper proliferación celular, suprime la apoptosis y finalmente promueve la carcinogénesis en el EB.<sup>(29)</sup>

El EB se clasifica en tres variantes histológicas de acuerdo con qué segmentos del epitelio se ven afectados. En primer lugar, se encuentra el *EB sin displasia*, luego, el *EB con displasia de bajo grado*, que solo afecta a la mucosa sin cruzar la membrana basal, y el *EB con displasia de alto grado* que se extiende más allá de la membrana basal en la lámina propia a través de la red linfática y que se define como ADC intramucoso o superficial. Por otra parte, si la capa muscular de la mucosa es invadida, se convierte en ADC invasivo. Es por lo que, la displasia de alto grado es precursora del ADC invasivo.<sup>(29,30,31)</sup>

Otra clasificación aplicable al EB se basa en la longitud esofágica afectada por la metaplasia, si es menor de 3cm se denomina EB de segmento corto y si es mayor de 3 cm, es un EB de segmento largo. Este último está más asociado al desarrollo del ADC puesto que posee un mayor número de células en riesgo de mutación.<sup>(35,36)</sup>

### Diagnóstico de la erge

En la mayoría de los casos, el diagnóstico se determina por la clínica; signos y síntomas. Generalmente, se inicia de manera empírica mediante la prescripción de IBP o antihistamínicos H2 durante 8 semanas y luego se confirma el diagnóstico con la remisión clínica, siempre y cuando el paciente presente síntomas clásicos de ERGE sin signos de alarma como la rápida pérdida de peso o la aparición de hemorragias digestivas altas.<sup>(28,37,38)</sup> Pero, además, en la actualidad se aplican diversas pruebas que pueden conducir a un diagnóstico. En primer lugar, se encuentra la VEDA que consiste en la visualización y registro en video del esófago, estómago y duodeno mediante la endoscopia, con el objetivo de detectar alteraciones anatómicas sospechosas o malignas. En segundo lugar está la pHmetría ambulatoria, la cual es considerada una prueba específica para probar la existencia de RGE patológico, ya que monitorea la presencia, distribución, aclaramiento y acidez del contenido refluído durante un lapso de 24 horas.<sup>(39)</sup> El método tradicional consiste en la inserción de un catéter nasogástrico ubicado aproximadamente 5 cm por encima del borde superior del EEI, luego de una manometría. Este procedimiento se realiza en un período de 24 horas y tiene una sensibilidad entre 70 y 80 %. Pero en la actualidad hay métodos menos invasivos, que han reportado menores efectos adversos e incomodidad, como la pHmetría mediante cápsula Bravo™. Esta cápsula consiste en un dispositivo inalámbrico también colocado 5cm por encima del EEI, pero a diferencia del catéter convencional, el cual puede generar molestias al paciente, este dispositivo se fija mediante endoscopia y permite monitorizar el RGE durante 48 horas o más. La cápsula envía señales de radiofrecuencia a una grabadora externa que se coloca en el hombro del paciente. Este procedimiento aporta resultados muy similares al de la pHmetría convencional. Además, se ha reportado una menor incidencia de efectos adversos o incomodidad (40). Otro método utilizado es el PEP test, que consiste en la toma de una muestra de saliva para su posterior estudio cualitativo en el que se busca determinar la presencia de pepsina.<sup>(41)</sup>

Asimismo, se realizan las impedanciometrías, estudios de la motilidad esofágica, mediante el uso de una delgada sonda nasogástrica que contiene dos electrodos en cada extremo y analiza la oposición al paso de la corriente

eléctrica entre ambos extremos, lo cual ayuda a determinar las anomalías de contractilidad del EES, esófago y EEI.<sup>(42)</sup> En muchos casos las impedanciometrías se realizan en conjunto con las pHmetrías para analizar el funcionamiento de los mecanismos de aclaramiento. Por último, las manometrías esofágicas ya sean convencionales o de alta resolución, permiten medir las presiones intraluminales del esófago y la coordinación de la actividad de su musculatura.<sup>(43)</sup> En cambio, actualmente, las esofagografías de Bario ya no son consideradas eficaces en la detección de la ERGE.<sup>(44)</sup> En las endoscopías, se utiliza una escala para clasificar la severidad del daño esofágico. Si bien antiguamente la clasificación de Savary- Miller era la más utilizada, en la actualidad los endoscopistas utilizan la clasificación de Los Ángeles, la cual establece 4 grados (A, B, C y D) para determinar la presencia de lesiones en la mucosa según su extensión.<sup>(45)</sup>

### Tratamiento de la erge

Existen tratamientos farmacológicos y quirúrgicos para la ERGE, que tienen mayores probabilidades de éxito si son acompañados por cambios en el estilo de vida.<sup>(46)</sup> El tratamiento inicial, y más aún si la sintomatología es leve, está determinado por la prescripción de diversos fármacos,<sup>(42)</sup> los cuales se clasifican en: IBP, antihistamínicos H<sub>2</sub>, antiácidos, prostaglandinas como el misoprostol así como el Sucralfato un gel protector, que tapiza la superficie mucosa temporalmente.<sup>(47)</sup> Según la guía de práctica clínica del American Journal of Gastroenterology, la cual es tomada como referencia en la Argentina,<sup>(48)</sup> las recomendaciones que deben seguir los pacientes en tratamiento son: la pérdida de peso en pacientes que lo requieran, elevar la cabecera de la cama, dormir en posición de decúbito lateral derecho, eliminar el consumo de tabaco y alcohol, evitar cenar muy tarde o acostarse inmediatamente después de cenar. Además, se recomienda interrumpir el consumo de alimentos y bebidas que contengan agentes que potencialmente aumenten el riesgo de RGE y daño directo a la mucosa esofágica. Como, por ejemplo, la cafeína, el chocolate, los alimentos picantes, alimentos muy ácidos como la naranja y otros cítricos, el tomate, las bebidas carbonatadas y aquellos alimentos ricos en grasas.<sup>(49)</sup>

### Tratamiento quirúrgico

En segundo lugar, varias son las opciones quirúrgicas para resolver o aliviar la sintomatología y la aplicación de este tipo de tratamientos se da en la ERGE refractaria al abordaje farmacológico y se propone como una solución a largo plazo.

La cirugía antirreflujo ha evolucionado a lo largo de los años hasta llegar a la Funduplicatura de Nissen que actualmente es el tratamiento quirúrgico más aceptado. Esta cirugía consiste en la elevación del fundus del estómago y su fijación a modo de pliegue alrededor del esófago abdominal, de manera que se logre favorecer la presión del EEI.<sup>(42)</sup> Existen varias técnicas de funduplicatura dependiendo del diámetro esofágico que se pretenda envolver. En el caso de la funduplicatura de Dor, el pliegue se realiza sobre la cara anterior del esófago y recubre unos 180°. En cuanto a la funduplicatura de Toupe, el pliegue se realiza sobre la cara posterior del esófago y recubre 270°, mientras que, la funduplicatura de Nissen abarca los 360°.<sup>(50)</sup> Las funduplicaturas parciales no son tan efectivas como la de Nissen ya que, al no rodear completamente el esófago, el reforzamiento es menor. El abordaje para la funduplicatura de Nissen se puede realizar de manera convencional, aunque en la actualidad se prefiere la intervención laparoscópica. En la actualidad la funduplicatura es el *gold standard* para el manejo quirúrgico de la ERGE y en algunos centros este procedimiento se realiza mediante cirugía robótica.<sup>(50,51,52,53)</sup>

Vale mencionar que en el pasado existió un procedimiento que logró gran popularidad, especialmente en la década de los 80', pero que luego quedó en desuso, debido a las complicaciones que aparecían años después de la intervención. Se trata de la prótesis *Angelchik*, la cual recibió el nombre de su creador que publicó su dispositivo en 1979.<sup>(54)</sup> La prótesis consistía de un anillo de silicona en forma de C que se fijaba en la UGE para evitar el RGE. Este procedimiento fue ampliamente utilizado porque ofrecía resultados muy similares a los de la funduplicatura, pero siendo mucho menos invasivo. Posteriormente fueron reportados casos de disfagias severas ya que, si bien el paciente ya no presentaba RGE, con el paso del tiempo la prótesis dificultaba el paso del bolo alimenticio hacia el estómago. Es por lo que, para principios de los años 90' esta técnica ya estaba completamente en desuso.<sup>(9,55)</sup> La idea de reemplazar el EEI mediante el uso de prótesis parece haber sido retomada con la aparición del dispositivo Linx® el cual fue aprobado en el año 2012 para su uso en los Estados Unidos.<sup>(56)</sup> Este dispositivo es similar a un brazalete de esferas de titanio cuyo interior está compuesto por imanes de neodimio unidos por un cable de titanio, estas esferas mantienen la presión del EEI de manera mecánica, pero que al momento de la deglución se separan ligeramente para dar paso al bolo alimenticio. Su colocación se realiza por laparoscopia y el procedimiento es totalmente reversible.<sup>(57)</sup>

La búsqueda de tratamientos quirúrgicos mínimamente invasivos que permitan al sujeto recuperarse sin tener que enfrentar un tratamiento farmacológico prolongado o de por vida, ha llevado a la creación de nuevas terapias contra la ERGE, como es el caso de la electro estimulación.<sup>(58)</sup> Este tratamiento se realiza mediante el implante por cirugía de mínimo acceso, de un dispositivo llamado EndoStim® el que consiste en 2 electrodos, un generador de pulsos y un control externo. Para su colocación se fijan los dos electrodos al EEI, mientras que generador de pulsos se implanta en un bolsillo subcutáneo. El control externo permite enviar impulsos eléctricos para que los electrodos estimulen el

EEI y de esta manera se logre reestablecer el tono de este. El tratamiento comienza con ciclos de 30 minutos 6 a 12 veces al día, pero la adaptación de la intensidad y la cantidad de ciclos a realizar depende de las necesidades de cada paciente. El objetivo de este tratamiento es lograr la recuperación, conservando la anatomía de la UGE (58,59,60).

### Medicina regenerativa

La unión esófago gástrica es una región que requiere una especial atención pues es sitio de muchas afecciones que como la ERGE que muestran la emergencia de complicaciones severas como el ADC esofágico.<sup>(10,61,62)</sup>

Un lugar destacado en estas nuevas modalidades terapéuticas lo ocupa la terapia basada en CM. Las CM pueden ser de tipo embrionario o adultas, algunas con pluripotencialidad inducida. Las células madre hematopoyéticas son uno de los tipos más utilizados en el trasplante. Las células madre mesenquimales (MSC), proceden de la médula ósea, la sangre de la placenta, el cordón umbilical o del tejido adiposo, que es su fuente más abundante. Las MSC, son capaces de diferenciarse en células mesodérmicas cartilaginosa, de hueso y adiposas, así como en neuronas. Estas células madre se están utilizando en forma creciente en el tratamiento de diferentes afecciones, debido a su capacidad de direccionarse, asentarse diferenciarse y proliferar en tejidos afectados y así como de liberar agentes moduladores como citoquinas. ARN y hormonas actuando sobre los tejidos y órganos afectados de forma paracrina.<sup>(63)</sup> También pueden ser utilizadas como vehículos de expresión de genes transfectados.<sup>(64)</sup>

En afecciones del esófago de distinta etiología, como lesiones por ingestión de cáusticos, daño posterior a cirugías, cáncer y las que resultan de la ERGE, tema que nos ocupa en esta revisión, la reconstrucción por ingeniería de tejidos utilizando células madre ha mostrado avances sostenidos en modelos animales y en aplicaciones clínicas en humanos. En modelos caninos el uso de andamiajes (scaffolds) que contienen submucosa del intestino delgado (SIS) y MSC, después de 12 semanas de trasplantadas, se ha logrado la reconstrucción de segmentos del esófago con todas sus capas,<sup>(65)</sup> incluidas las musculares, que han resultado las más difíciles de reconstituir en su integridad morfológica y funcional.<sup>(66)</sup>

En un modelo murino las células madre de pulpa dental expandidas *in vitro* se dirigieron (homing) hacia sitios con lesiones esofágicas donde proliferaron y se diferenciaron, con lo que se considera una base de partida para la reconstrucción del órgano.<sup>(67)</sup> Se ha reportado que cuando se utiliza matriz extracelular, en la que hay “sembradas” MSC, la reconstrucción es más completa.<sup>(64)</sup> El tratamiento con células madre, también ha sido ensayado con éxito en ausencia de andamiajes o moldes, solo a partir de matriz extracelular y también con el empleo de impresoras 3D que incorporan las células madre y generan esferoides multicelulares, que pueden resultar en estructuras tubulares de tipo esofágico. Es decir que mediante impresión bio-3D se ha hecho posible la producción de un esófago funcional en ratas.<sup>(68)</sup>

En relación con el uso de células madre en la reconstrucción del esófago, puede decirse que se ha avanzado lo suficiente para considerar, a futuro, la producción de un órgano completo, con su regulación neuroendocrina, capacidad peristáltica y secretoria como una fase cercana en la ingeniería tisular esofágica y en consecuencia como la base de una terapia eficaz para la ERGE basada en células madre, algo que ya tienen resultados preliminares en humanos. En un trabajo muy promisorio se reporta que, a partir de células madre embebidas en una matriz 3D, se formaron organoides esofágicos humanos (HEO), las células de los HEO transicionaron a cultivos bidimensionales y se desarrollaron como zonas (rafts) organotípicas esofágicas. Los HEO constituyen una poderosa plataforma para el desarrollo de ingeniería de tejidos,<sup>(69)</sup> en un proceso que preanuncia una revolución dentro de la Medicina Traslacional en afecciones del sistema digestivo.

### CONCLUSIONES

La ERGE es una afección de alta prevalencia, asociada a la exposición a factores ambientales múltiples, que van desde la obesidad, los cambios neuroendocrinos, el consumo de alimentos y fármacos que condicionan la incompetencia del esfínter esofágico inferior frente al HCl, la pepsina y ocasionalmente bilis que generan daño mucoso y aumentan la permeabilidad epitelial, lo que resulta en inflamación. La retro difusión de hidrogeniones y las variantes en los contenidos refluídos hacia el esófago promueven un espectro de cambios metaplásicos de diverso grado de potencial maligno y extensión orgánica. La modulación epigenética y la probabilidad de transformación maligna, convierten al ERGE y su consecuencia inmediata más notable, el Esófago de Barrett en un evento precursor del adenocarcinoma de esófago cuya alta agresividad y mortalidad, es un problema de salud de primera importancia. Los métodos de evaluación de las funciones y el estado de la mucosa esofágica que abarcan desde la VEDA, la manometría y pHmetría, la impedanciometría hasta las capsulas ingeridas, permiten el diagnóstico de la ERGE su seguimiento y caracterización pronóstica. La prevención nutricional, los cambios en el estilo de vida y el abordaje farmacológico tienen como objetivos favorecer la eficacia del esfínter esofágico inferior, así como disminuir la producción y exposición al ácido de la mucosa esofágica. El abordaje conservador se complementa con las técnicas quirúrgicas que por medio de la remodelación de la arquitectura de la UEG y mediante el empleo de dispositivos protésicos contribuyen a la mejora de su competencia. En el periodo más

reciente la ingeniería de tejidos con el empleo de células madre combinado con la endoscopia intervencionista y la cirugía, están siendo un ejemplo de medicina traslacional, aprovechando las propiedades de las células madre en tratamientos que acercan la regeneración de segmentos del esófago a las opciones disponibles para los pacientes.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Antunes C, Aleem A, Curtis SA. Gastroesophageal Reflux Disease. [Updated 2021 Jul 18]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441938/>
2. Bazan F J, Hashimoto Funada H, Uehara T et al. (2021) Fenotipos en la enfermedad por reflujo gastroesofágico: estudio de corte transversal en un centro de atención terciaria. *Acta Gastroenterol Latinoam*.51(4):425-0. <https://doi.org/10.52787/LPCA861>
3. Yadlapati, R., Craft, J., Adkins, C. J., & Pandolfino, J. E. (2018). The Upper Esophageal Sphincter Assist Device Is Associated With Symptom Response in Reflux-Associated Laryngeal Symptoms. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 16(10), 1670–1672. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.01.031>
4. Jung, H. K., Tae, C. H., Song, K. H., Kang, S. J., Park, J. K., Gong, E. J., Korean Society of Neurogastroenterology and Motility (2021). 2020 Seoul Consensus on the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Journal of neurogastroenterology and motility*, 27(4), 453–481. <https://doi.org/10.5056/jnm21077>
5. Zamora-Rodríguez, Z (2015) Reflujo gastroesofágico, características generales y modelos experimentales. *Revista CENIC. Ciencias Biológicas*, 46 (1):25-41. Redalyc, <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=181238817003>
6. Tey, S. L., Li, C. Y., Lin, L. W., Chang, L. C., Chen, Y. L., Chang, F. R., Yang, S. N., & Tsai, C. C. (2021). *Arecae pericarpium extract induces porcine lower-esophageal-sphincter contraction via muscarinic receptors*. *BMC complementary medicine and therapies*, 21(1), 275. <https://doi.org/10.1186/s12906-021-03442-8>
7. Nicolau, A. E., Lobonțiu, A., & Constantinoiu, S. (2018). New Minimally Invasive Endoscopic and Surgical Therapies for Gastroesophageal Reflux Disease (GERD). *Chirurgia (Bucharest, Romania : 1990)*, 113(1), 70–82. <https://doi.org/10.21614/chirurgia.113.1.70>
8. Loh, Y., McGlone, E. R., Reddy, M., & Khan, O. A. (2014). Is the LINX reflux management system an effective treatment for gastro-oesophageal reflux disease?. *International journal of surgery (London, England)*, 12(9), 994–997. <https://doi.org/10.1016/j.ijso.2014.07.016>
9. Bortolotti M. (2021). Magnetic challenge against gastroesophageal reflux. *World journal of gastroenterology*, 27(48), 8227–8241. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i48.8227>
10. Vogt, C. D., Panoskaltis-Mortari, A. (2020). Tissue engineering of the gastroesophageal junction. *Journal of tissue engineering and regenerative medicine*, 14(6), 855–868. <https://doi.org/10.1002/term.3045>
11. Ogobuiro I, Gonzales J, Tuma F. Physiology, Gastrointestinal. [Updated 2021 Apr 25]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537103/>
12. Hall, John E y Arthur C. Guyton. *Compendio de Fisiología Médica*. 13a ed. Capítulo 63-64. Barcelona: Elsevier, 2016.
13. Patel, K. S., & Thavamani, A. Physiology, Peristalsis. In StatPearls. [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. Available from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556137/>
14. Fosado Gayosso M, Álvaro Izquierdo VM. Anatomía y fisiología del esófago en: Eduardo Pérez Torres, Juan Miguel Abdo Francis, Fernando Bernal Sahagún, David Kershenobich Stalnikowitz (2011). *Gastroenterología*. Álvaro Obregón, Mexico: Mc Graw-Hill Interamericana Editores. Pp 83-88



15. Oubiña J; Anatomía quirúrgica del esófago. *Cirugía Digestiva*, F. Galindo., 2009; I-150, pág. 1-13
16. Pimentel-Parra, G.A., & Murcia-Ordóñez, B. (2017). Células madre, una nueva alternativa médica. *Perinatología y Reproducción Humana*, 31, 28-33.
17. Ortiz Gil EM, Granado Corzo SC, Mesa Marrero M. IV. Laringe y Patología Cérvico-Facial. Cap. 135 Anatomía y fisiología del esófago en Libro virtual de formación en ORL, Sociedad Española de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello, 2019.
18. Babaei, A., & Mittal, R. (2018). Cholecystokinin induces esophageal longitudinal muscle contraction and transient lower esophageal sphincter relaxation in healthy humans. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology*, 315(5), G734–G742. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00127.2018>
19. Dao, H. V., Matsumura, T., Kaneko, T., Takahashi, S., Tokunaga, M., Oura, H., et al. (2020). Impact of ineffective esophageal motility on chemical clearance in patients with gastroesophageal reflux symptoms. *Diseases of the esophagus: official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus*, 33(9), doaa026. <https://doi.org/10.1093/dote/doaa026> Doi:10.1093/dote/doaa026
20. Dawes, C., Pedersen, A. M., Villa, A., Ekström, J., Proctor, G. B., Vissink, A., et al. (2015). The functions of human saliva: A review sponsored by the World Workshop on Oral Medicine VI. *Archives of oral biology*, 60(6), 863–874. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2015.03.004>
21. Qiu, K., Wang, J., Chen, B., Wang, H., & Ma, C. (2020). The effect of breathing exercises on patients with GERD: a meta-analysis. *Annals of palliative medicine*, 9(2), 405–413. <https://doi.org/10.21037/apm.2020.02.35>
22. Kunstmann Ferretti, S. *Manual de fisiopatología clínica*. Capítulo 19, página 229-264 Santiago, Chile: Editorial Mediterráneo, 2019.
23. Olmos, J. A., Piskorz, M. M., & Vela, M. F. (2016). Revisión sobre enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) [Gastroesophageal Reflux Disease Review (GERD)]. *Acta gastroenterologica Latinoamericana*, 46(2), 160–172.
24. Cheng, S. M., Hung, K. L., Wang, Y. J., Ng, S. P., & Chiang, H. F. (2021). Influence of gastric morphology on gastroesophageal reflux in adults: An observational study. *Medicine*, 100(38), e27241. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000027241>
25. Lukina, G. I., Ivannikova, A. V., Abramova, M. Y., Kuzmina, E. M., Lukin, A. V., Alimova, A. V., et al. (2020). The Oral Mucosa Status and the Correlation between the Functional Parameters and the Level of Nitric Oxide Metabolites in Saliva among Patients with GERD. *International journal of dentistry*, 2020, 1273031. <https://doi.org/10.1155/2020/1273031>
26. De Giorgi, F., Palmiero, M., Esposito, I., Mosca, F., Cuomo, R. (2006). Pathophysiology of gastro-oesophageal reflux disease. *Acta otorhinolaryngologica Italica : organo ufficiale della Societa italiana di otorinolaringologia e chirurgia cervico-facciale*, 26(5), 241–246.
27. Piazuolo, E., & Lanás, A. (2004). La defensa de la mucosa esofágica como diana terapéutica en la enfermedad por reflujo gastroesofágico [Defense of the esophageal mucosa as a therapeutic target in gastroesophageal reflux disease]. *Gastroenterología y hepatología*, 27(4), 274–284. [https://doi.org/10.1016/s0210-5705\(03\)70458-0](https://doi.org/10.1016/s0210-5705(03)70458-0)
28. Huerta-Iga, F., Bielsa-Fernández, M. V., Remes-Troche, J. M., Valdovinos-Díaz, M. A., Tamayo-de la Cuesta, J. L., et al. (2016). Diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease: recommendations of the Asociación Mexicana de Gastroenterología. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico: recomendaciones de la Asociación Mexicana de Gastroenterología. *Revista de gastroenterología de México*, 81(4), 208–222. <https://doi.org/10.1016/j.rgmex.2016.04.003>
29. Ramírez MA, Fluxá F. (2015) Esófago De Barrett: Revisión de la Literatura. *Rev médica Clín Las Condes* [Internet]. [citado el 27 de abril de 2022];26(5):557–64. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-esofago-de-barrett-revision-de-S0716864015001200>

30. Cook, M. B., & Thrift, A. P. (2021). Epidemiology of Barrett's Esophagus and Esophageal Adenocarcinoma: Implications for Screening and Surveillance. *Gastrointestinal endoscopy clinics of North America*, 31(1), 1–26. <https://doi.org/10.1016/j.giec.2020.08.001>
31. Cardoza, J, Dib, J. (2013). Esófago de Barrett. *Gen*, 67(1), 42-48. Recuperado en 18 de mayo de 2023, de [http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0016-35032013000100011&lng=es&tlng=es](http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0016-35032013000100011&lng=es&tlng=es). Disponible en: [http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0016-35032013000100011&lng=es](http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0016-35032013000100011&lng=es).
32. Jiang, M., Li, H., Zhang, Y., Yang, Y., Lu, R., Liu, K., et al. (2017). Transitional basal cells at the squamous-columnar junction generate Barrett's oesophagus. *Nature*, 550(7677), 529–533. <https://doi.org/10.1038/nature24269>
33. Garman K. S. (2017). Origin of Barrett's Epithelium: Esophageal Submucosal Glands. *Cellular and molecular gastroenterology and hepatology*, 4(1), 153–156. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2017.01.016>
34. Quante, M., Bhagat, G., Abrams, J. A., Marache, F., Good, P., Lee, M. D., et al. (2012). Bile acid and inflammation activate gastric cardia stem cells in a mouse model of Barrett-like metaplasia. *Cancer cell*, 21(1), 36–51. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2011.12.004>
35. Hamade, N., Vennelaganti, S., Parasa, S., Vennalaganti, P., Gaddam, S., Spaander, M. C. W., et al (2019). Lower Annual Rate of Progression of Short-Segment vs Long-Segment Barrett's Esophagus to Esophageal Adenocarcinoma. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 17(5), 864–868. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.07.008>
36. Yamasaki, A., Shimizu, T., Kawachi, H., Yamamoto, N., Yoshimizu, S., Horiuchi, Y., et al. (2020). Endoscopic features of esophageal adenocarcinoma derived from short-segment versus long-segment Barrett's esophagus. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 35(2), 211–217. <https://doi.org/10.1111/jgh.14827>
37. Katz, P. O., Dunbar, K. B., Schnoll-Sussman, F. H., Greer, K. B., Yadlapati, R., & Spechler, S. J. (2022). ACG Clinical Guideline for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *The American journal of gastroenterology*, 117(1), 27–56. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001538>
38. Gyawali, C. P., Kahrilas, P. J., Savarino, E., Zerbib, F., Mion, F., Smout, et al. (2018). Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut*, 67(7), 1351–1362. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314722>
39. Zhang, M., Pandolfino, J. E., Zhou, X., Tan, N., Li, Y., Chen, M., & Xiao, Y. (2019). Assessing different diagnostic tests for gastroesophageal reflux disease: a systematic review and network meta-analysis. *Therapeutic advances in gastroenterology*, 12, 1756284819890537. <https://doi.org/10.1177/17562848198905340>
40. Ilyomade, A., Olowoyeye, A., Fadahunsi, O., Thomas, L., Libend, C. N., Ragunathan, K., Fenster, J., & Vignesh, S. (2017). Interference with daily activities and major adverse events during esophageal pH monitoring with bravo wireless capsule versus conventional intranasal catheter: a systematic review of randomized controlled trials. *Diseases of the esophagus : official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus*, 30(3), 1–9. <https://doi.org/10.1111/dote.12464>
41. Bozzani, A., Grattagliano, I., Pellegatta, G., Furnari, M., Galeone, C., Savarino, V. et al. (2020). Usefulness of Pep-Test for Laryngo-Pharyngeal Reflux: A Pilot Study in Primary Care. *Korean journal of family medicine*, 41(4), 250–255. <https://doi.org/10.4082/kjfm.18.0207>
42. Young, A., Kumar, M. A., & Thota, P. N. (2020). GERD: A practical approach. *Cleveland Clinic journal of medicine*, 87(4), 223–230. <https://doi.org/10.3949/ccjm.87a.19114>
43. Escobar, VA., Amable Díaz, T., Labrada Sosa, M., Armenteros Torres, MC & Díaz Drake, Z. (2020). La manometría de alta resolución en los trastornos motores del esófago Introducción en Cuba. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*, 19(4), e3150. Epub 10 de septiembre de 2020. Recuperado en 24 de mayo de 2023, de [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1729-519X2020000500006&lng=es&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2020000500006&lng=es&tlng=es).
44. Cesario S, Scida S, Miraglia C, et al. Diagnosis of GERD in typical and atypical manifestations. *Acta Biomed*. 2018;89(8-S):33-39. Published 2018 Dec 17. doi:10.23750/abm.v89i8-S.7963

45. Fuchs KH, Lee AM, Breithaupt W, Varga G, Babic B, Horgan S. Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease-which factors are important?. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2021; 6:53. Published 2021 Oct 25. doi:10.21037/tgh.2020.02.12
46. Taraszewska A. (2021). Risk factors for gastroesophageal reflux disease symptoms related to lifestyle and diet. *Roczniki Panstwowego Zakladu Higieny*, 72(1), 21–28. <https://doi.org/10.32394/rpzh.2021.0145>
47. Vakil N. (2008). New pharmacological agents for the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Reviews in gastroenterological disorders*, 8(2), 117–122.
48. Guías y consensos SAGE (2022) Consenso de diagnóstico de la enfermedad por reflujo gastroesofágico. *Acta Gastroenterol Latinoam*, 52(2):175-240. <https://actaojs.org.ar/ojs/index.php/acta/article/view/210/497>
49. Katz, P. O., Gerson, L. B., & Vela, M. F. (2013). Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *The American journal of gastroenterology*, 108(3), 308–329. <https://doi.org/10.1038/ajg.2012.444>
50. Seeras K, Bittar K, Siccardi MA. Nissen Fundoplication. (2022) [Updated 2021 Jul 23]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; -. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519521/>
51. Straughan, D. M., Azoury, S. C., Bennett, R. D., Pimiento, J. M., Fontaine, J. P., & Toloza, E. M. (2015). Robotic-Assisted Esophageal Surgery. *Cancer control: journal of the Moffitt Cancer Center*, 22(3), 335–339. <https://doi.org/10.1177/107327481502200312>
52. Shemmeri, E., & Wee, J. O. (2021). Robotics and minimally invasive esophageal surgery. *Annals of translational medicine*, 9(10), 898. <https://doi.org/10.21037/atm-20-4138>
53. Wright, A. S., Gould, J. C., & Melvin, W. S. (2004). Computer-assisted robotic antireflux surgery. *Minerva gastroenterologica e dietologica*, 50(3), 253–260.
54. Angelchik, J. P., & Cohen, R. (1979). A new surgical procedure for the treatment of gastroesophageal reflux and hiatal hernia. *Surgery, gynecology & obstetrics*, 148(2), 246–248.
55. Sloane J, Gupta S. (2013) A now rarely seen anti-reflux device: The Angelchik prosthesis. *International Journal of Case Reports and Images* 4(7):399–400.
56. Ganz, R. A., Peters, J. H., & Horgan, S. (2013). Esophageal sphincter device for gastroesophageal reflux disease. *The New England journal of medicine*, 368(21), 2039–2040. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1303656>
57. Sandhu, D. S., & Fass, R. (2018). Current Trends in the Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gut and liver*, 12(1), 7–16. <https://doi.org/10.5009/gnl16615>
58. Nicolau, A. E., Lobonțiu, A., & Constantinoiu, S. (2018). New Minimally Invasive Endoscopic and Surgical Therapies for Gastroesophageal Reflux Disease (GERD). *Chirurgia (Bucharest, Romania : 1990)*, 113(1), 70–82. <https://doi.org/10.21614/chirurgia.113.1.70>
59. Rodríguez, L., Rodríguez, P., Gómez, B., Ayala, J. C., Oxenberg, D., Perez-Castilla, A., et al. (2015). Two-year results of intermittent electrical stimulation of the lower esophageal sphincter treatment of gastroesophageal reflux disease. *Surgery*, 157(3), 556–567. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2014.10.012>
60. Nikolic, M., Schwameis, K., Paireder, M., Kristo, I., Semmler, G., Semmler, L., et al. (2019). Tailored modern GERD therapy - steps towards the development of an aid to guide personalized anti-reflux surgery. *Scientific reports*, 9(1), 19174. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-55510-2>
61. Kanetaka, K., & Eguchi, S. (2020). Regenerative medicine for the upper gastrointestinal tract. *Regenerative therapy*, 15, 129–137. <https://doi.org/10.1016/j.reth.2020.07.002>
62. Boys, A. J., Barron, S. L., Tilev, D., & Owens, R. M. (2020). Building Scaffolds for Tubular Tissue Engineering. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*, 8, 589960. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.589960>

63. Miana, V. V., & González, E. (2018). Adipose tissue stem cells in regenerative medicine. *Ecancermedicalsecience*, 12, 822. <https://doi.org/10.3332/ecancer.2018.822>
64. Gao, Y., & Jin, S. Z. (2020). Strategies for treating oesophageal diseases with stem cells. *World journal of stem cells*, 12(6), 488–499. <https://doi.org/10.4252/wjsc.v12.i6.488>
65. Tan, B., Wei, R. Q., Tan, M. Y., Luo, J. C., Deng, L., Chen, X. H., et al. (2013). Tissue engineered esophagus by mesenchymal stem cell seeding for esophageal repair in a canine model. *The Journal of surgical research*, 182(1), 40–48. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2012.07.054>
66. Wang, F., Maeda, Y., Zachar, V., Ansari, T., & Emmersen, J. (2018). Regeneration of the oesophageal muscle layer from oesophagus acellular matrix scaffold using adipose-derived stem cells. *Biochemical and biophysical research communications*, 503(1), 271–277. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.06.014>
67. Zhang, C., Zhang, Y., Feng, Z., Zhang, F., Liu, Z., Sun, X., et al. (2018). Therapeutic effect of dental pulp stem cell transplantation on a rat model of radioactivity-induced esophageal injury. *Cell death & disease*, 9(7), 738. <https://doi.org/10.1038/s41419-018-0753-0>
68. Takeoka, Y., Matsumoto, K., Taniguchi, D., Tsuchiya, T., Machino, R., Moriyama, Metal. (2019). Regeneration of esophagus using a scaffold-free biomimetic structure created with bio-three-dimensional printing. *PloS one*, 14(3), e0211339. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211339>
69. Trisno, S. L., Philo, K. E. D., McCracken, K. W., Catá, E. M., Ruiz-Torres, S., Rankin, S. A., et al. (2018). Esophageal Organoids from Human Pluripotent Stem Cells Delineate Sox2 Functions during Esophageal Specification. *Cell stem cell*, 23(4), 501–515.e7. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2018.08.008>

## FINANCIACIÓN

Ninguna.

## CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

## CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

*Conceptualización:* Pamela Elizabeth Lizondo, Elio Prieto Gonzalez.

*Redacción –borrador inicial:* Pamela Elizabeth Lizondo, Elio Prieto Gonzalez.

*Redacción –revisión y edición:* Pamela Elizabeth Lizondo, Elio Prieto Gonzalez.