

Programa Integral de Formación Continuada en Atención Primaria

TEMA 2

Reflujo gastroesofágico y trastornos motores del esófago

A. Ruiz de León San Juan, C. Sevilla Mantilla,
J. Antonio Pérez de la Serna y Bueno

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

Objetivos del aprendizaje

- ▶ Establecer el papel de las alteraciones motoras del esófago en la etiopatogenia del reflujo gastroesofágico (RGE).
- ▶ Identificar los principales mecanismos implicados en la aparición del RGE.
- ▶ Determinar la necesidad de estudios funcionales en los pacientes con RGE.
- ▶ Limitaciones terapéuticas derivadas de los trastornos motores esofágicos.

Cada tema está acreditado por el Consell Català de Formació Continuada de les Professions Sanitàries-Comisión de Formación Continuada del Sistema Nacional de Salud con **5,5 créditos**



Patología funcional digestiva

Coordinador: **Jordi Serra**

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona (Barcelona)

1. Actualización terapéutica en la patología funcional digestiva

SÓLO DISPONIBLES EN

www.sietediasmedicos.com

2. Reflujo gastroesofágico y trastornos motores del esófago
3. Dispepsia funcional
4. Distensión abdominal y flatulencias
5. Síndrome del intestino irritable
6. Patología funcional anorrectal

Introducción

El reflujo gastroesofágico (RGE) se define como el paso retrógrado del contenido gástrico hacia el esófago en ausencia de náuseas o vómitos. Dentro de ciertos niveles, es una situación fisiológica que se produce en múltiples ocasiones a lo largo del día¹. El RGE se mantiene dentro de límites fisiológicos gracias a la interacción de múltiples factores que limitan la frecuencia, la cantidad, la agresividad del material refluído y el tiempo que éste permanece en contacto con la mucosa esofágica. Cuando se superan esos límites como resultado de situaciones o procesos que alteran uno o varios de esos factores, aparecen síntomas o lesiones, y entonces hablamos de RGE patológico. El reflujo patológico puede ser en sí mismo una enfermedad o bien formar parte de una amplia variedad de procesos o situaciones clínicas. Atendiendo a estos criterios, pueden distinguirse tres grandes tipos de reflujo gastroesofágico: el primario, el secundario y el mixto¹.

El RGE primario es el que se produce por fallos en los mecanismos fisiológicos encargados de controlar el paso retrógrado del contenido gástrico. Aunque se desconoce su etiología, se ha relacionado con la inmadurez del esfínter esofágico inferior, con la hiperproducción o hipersensibilidad al óxido nítrico y con alteraciones en la inervación o en la fibra muscular lisa, entre otros.

El RGE secundario es consecuencia de una serie de factores intercurrentes relacionados frecuentemente con enfermedades sistémicas, como la esclerodermia (figura 1), alteraciones anatómicas, como la hernia hiatal, e incluso con situaciones fisiológicas, como el embarazo, que desencadenan o facilitan la aparición del reflujo. Las características del proceso desencadenante tienen un papel importante en el pronóstico, la gravedad y las opciones terapéuticas disponibles. Así, por ejemplo, no tiene nada que ver el reflujo

que aparece en las embarazadas con el que presentan los pacientes con afectación esofágica por esclerodermia

El RGE mixto es el más habitual. Se caracteriza por la existencia de una cierta predisposición al reflujo sobre la que actúan múltiples factores que interactúan entre sí.

Con independencia del grupo en el que sea incluido un paciente con reflujo patológico, la presencia de trastornos de la motilidad esofágica desempeña un papel trascendental.

Relación entre enfermedad por reflujo gastroesofágico y alteraciones de la motilidad esofágica

La relación entre la enfermedad por RGE (ERGE) y las alteraciones de la motilidad esofágica se conoce desde hace décadas. Las alteraciones más relevantes se localizan en la unión esofagogástrica y en los dos tercios inferiores del cuerpo esofágico (esófago de fibra lisa)², y consisten en una presión de reposo del esfínter esofágico inferior baja y una motilidad del cuerpo esofágico débil.

Se admite que los fallos en los mecanismos de la continencia del cardias facilitan la aparición de episodios de reflujo, mientras que las alteraciones motoras en el cuerpo esofágico deterioran el aclaramiento esofágico, condicionando la gravedad del proceso.

Incompetencia de la unión esofagogástrica

Junto a factores anatómicos de la unión esófago-gástrica, la presión intraluminal de la unión esofagogástrica (UEG) es un elemento clave de la barrera antirreflujo. La zona de alta presión identificada a este nivel depende de dos estructuras anatómicas: el esfínter esofágico inferior y el diafragma crural.

Diafragma crural

La aportación del diafragma crural al mecanismo de «barrera» de la UEG está relacionada con la respiración y con los aumentos de la presión intraabdominal derivados de la actividad fi-

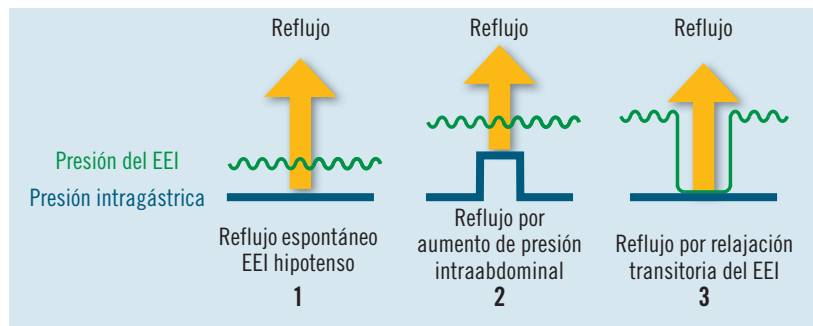


Figura 1. Representación esquemática de los mecanismos del reflujo gastroesofágico

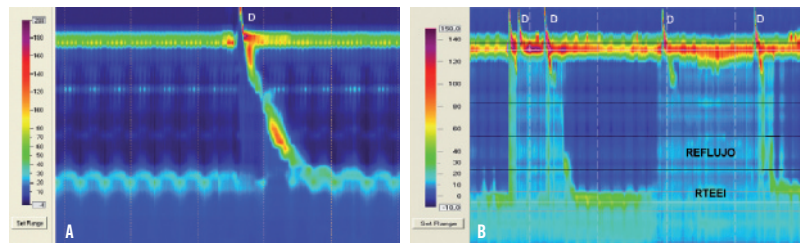


Figura 2. Registro de la motilidad esofágica mediante manometría de alta resolución en: A) sujeto normal; B) paciente con reflujo durante una relajación transitoria de esfínter esofágico inferior (RTEEI)

sica³. Con cada inspiración se produce una contracción del diafragma que aumenta la presión en la UEG de forma directamente proporcional a la fuerza de contracción del mismo. Acciones como levantar la pierna recta, toser o realizar la maniobra de Valsalva pueden inducir contracciones sostenidas o tónicas del diafragma crural.

Hipotonía del esfínter esofágico inferior

El esfínter esofágico inferior (EEI) se corresponde con un segmento de músculo liso del esófago distal con unas propiedades intrínsecas específicas que le permiten mantener una contracción tónica⁴. La presión de reposo del EEI sufre importantes modificaciones a lo largo del día relacionadas con las diferentes fases del complejo motor migratorio³. En individuos normales, durante la mayor parte del tiempo la presión basal varía entre 10 y 25 mmHg respecto a la presión gástrica, disminuyendo en el periodo posprandial y siendo máxima durante la noche⁵.

La ERGE puede estar ocasionada por debilidad del EEI, del diafragma crural o de ambas estructuras³. La mayor parte de los casos, sobre todo los más graves, se relacionan con una baja presión (hi-

potonía) del EEI a través de tres mecanismos patogénicos (figura 1): 1) hipotonía del EEI; 2) relajaciones transitorias e inapropiadas del EEI, y 3) hipotonía relativa del EEI en situaciones de aumento de la presión intraabdominal (mecanismo relacionado con la presencia de anomalías estructurales a menudo asociadas a hernia hiatal). Parece existir una clara relación entre el mecanismo implicado y la gravedad de la ERGE, la alteración de estos mecanismos no es excluyente entre sí, lo que ocasiona una amplia variedad de patrones de presentación, de cuyas características dependen aspectos tan relevantes como la gravedad de los síntomas y la capacidad de lesionar la mucosa esofágica.

Relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior

Las relajaciones transitorias del EEI (RTEEI) se caracterizan por una caída brusca de la presión de la UEG al nivel de la presión intragástrica no provocada por la deglución y con una duración superior a 10 segundos (figura 2). Durante las RTEEI se produce una inhibición generalizada de una serie de estructuras, dentro y fuera del esófago, que ocasionan la relajación tanto del EEI co-

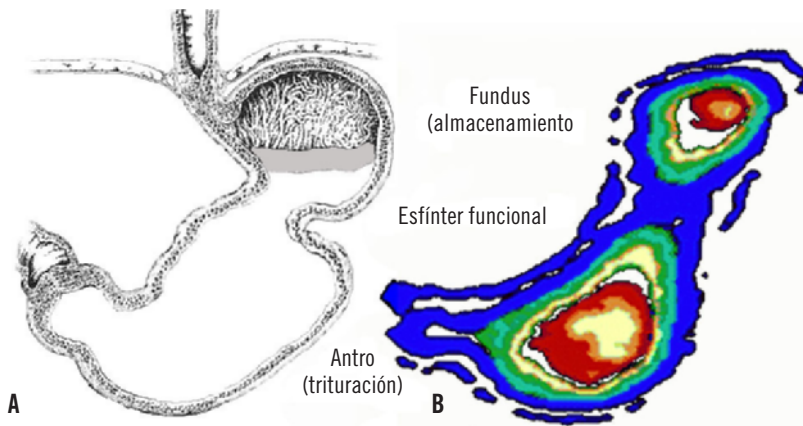


Figura 3. A) Esquema representativo de la actividad motora gástrica en la génesis del Pocket acid. B) Imagen de vaciamiento isotópico gástrico en el que se aprecia el diferente comportamiento de la parte superior e inferior del estómago.

mo de la crura diafragmática, facilitando el RGE. Este patrón de inhibición está coordinado por el tronco cerebral, y en él cumplen una función importante los receptores tipo GABA-B y también los receptores cannabinoides⁴.

Las RTEEI están detrás de los mecanismos fisiológicos implicados en el eructo, los vómitos y el reflujo fisiológico. Su principal estímulo es la distensión de la pared gástrica, que pone en marcha un reflejo vagovagal con punto de partida en mecanorreceptores localizados preferentemente en el área próxima al cardias y en la porción alta de la curvatura menor. En algunos pacientes parece existir una respuesta exageradamente desproporcionada de estos mecanorreceptores a la distensión ocasionada por el contenido gástrico⁶.

Las RTEEI son la causa principal del reflujo en sujetos sanos y también en la mayoría de los pacientes con ERGE, en quienes su contribución depende de la gravedad: es el mecanismo principal en situaciones de ERGE leve-moderada, mientras que en la ERGE grave los mecanismos predominantes son la hipotonía del EEI y/o la hernia de hiato^{1,3,5,7,8}.

Actividad motora gástrica y reflujo

Reflujo postprandial y "pocket acid"

La implicación del comportamiento motor del estómago es innegable; situaciones como la estenosis pilórica y en general el retraso vaciamiento eso-

fágico ocasionan un mayor reflujo gastroesofágico. En muchos casos la actividad motora gástrica postprandial también juega un importante papel.

La aparición de reflujo después de las comidas es una característica del reflujo fisiológico y es uno de los periodos más relevantes en una gran parte de los pacientes con ERGE. El carácter ácido del reflujo en esos momentos ha sido considerado en gran medida como un aspecto paradójico ya que con la ingesta se produce un efecto "tampón" de la secreción gástrica, que se debería traducir en episodios de reflujo débilmente ácidos o no ácidos. Esta aparente discrepancia ha sido estudiada por Fletcher y cols⁹, que demostraron la presencia de una zona en el estómago proximal con pH ácido, que se ha denominado *pocket acid*. El mecanismo por el cual se produce esta situación se justifica en el comportamiento de la actividad motora del estómago tras la ingesta. Los movimientos de la parte superior e inferior del estómago son diferentes. El fundus y la parte proximal del cuerpo actúan como lugar de almacenamiento del alimento ingerido, a través del denominado reflejo adaptativo, mientras que la parte distal del cuerpo y el antro trituran y mezclan los alimentos con las secreciones gástricas. Esta situación de reposo relativo del estómago proximal, permite la formación de diferentes capas en las que la secreción gástrica quedan como un sobrenadante sobre el quimo¹⁰. El ascenso hacia

el esófago de ese remanente ácido es el mecanismo de acidificación distal de la mucosa del esófago en el período postprandial (figura 3). La importancia del *pocket acid* en cuanto a su tamaño, localización y comportamiento del remanente ácido en diferentes posiciones, en sujetos sanos y pacientes con RGE, ha sido objeto de diferentes estudios. Su atrapamiento por encima del diafragma en pacientes grandes HH y la posición de decúbito, aumentan el riesgo de reflujo ácido¹¹⁻¹³. Todo esto ha llevado a considerar el tratamiento del *pocket acid* como una nueva diana terapéutica en los pacientes con ERGE¹¹.

Alteraciones motoras en el cuerpo esofágico

Una vez que se ha producido el paso del contenido gástrico al esófago, el tiempo que permanece en contacto el material refluído con la mucosa esofágica depende de la capacidad del esófago para devolver al estómago prácticamente todo el material refluído y de la neutralización del ácido residual por el bicarbonato de la saliva y el producido por las propias glándulas esofágicas¹.

En condiciones normales, la distensión esofágica producida por el RGE genera ondas secundarias que devuelven al estómago el material refluído. En pacientes con ERGE son frecuentes las alteraciones de la motilidad esofágica que ocasionan una permanencia prolongada del contenido intraesofágico.

Se han descrito dos clases de alteraciones de la motilidad del cuerpo esofágico asociadas a la ERGE. La primera consiste en la disminución del porcentaje de las contracciones peristálticas en respuesta a la deglución. En condiciones normales este porcentaje es igual o superior al 80% (figura 4), pero en pacientes con reflujo está reducido como consecuencia de degluciones ineficaces (no seguidas de actividad contráctil), contracciones peristálticas interrumpidas (que se transmiten sólo a una parte del esófago, no en su totalidad) y la transformación de la secuencia peristáltica en actividad de tipo terciario (contracciones simultáneas).

La segunda clase de alteración de la motilidad en la ERGE se caracteriza por una disminución de la amplitud de las contracciones del esófago medio y distal. Se considera que amplitudes inferiores a 20 ó 30 mmHg se asocian, por lo general, a una incapacidad de propulsión del bolo o material refluido (figura 5). Ambos tipos de alteraciones se engloban dentro de los trastornos motores esofágicos por hipomotilidad o motilidad esofágica ineficaz^{4,5,14-16}. Los pacientes con estos trastornos motores presentan un reflujo más grave y una mayor incidencia de síntomas respiratorios^{17,18}.

Algunos autores han descrito alteraciones en otros parámetros, como la duración de la contracción, la velocidad de propagación de la onda peristáltica o la presencia de contracciones repetitivas¹⁴. No obstante, su relación con el reflujo es más difícil de establecer.

Trastornos motores esofágicos: causa o consecuencia del RGE

La relación entre RGE patológico y motilidad anormal del esófago no está suficientemente aclarada. La revisión de la bibliografía ofrece argumentos tanto a favor como en contra de una y otra postura respecto a esa relación causa-efecto.

Algunos estudios en animales de experimentación han mostrado que la acidificación aguda del esófago puede producir contracciones peristálticas de baja amplitud en el esófago inferior¹⁹. La perfusión de ácido en el esófago de pacientes con síntomas de RGE desencadena alteraciones motoras esofágicas^{20,21}, lo que parece apoyar que la motilidad anormal es consecuencia, y no causa, del reflujo. En este mismo sentido, se han publicado diversos artículos²² donde se describe una clara mejora de la actividad contráctil, incluso con recuperación de la actividad peristáltica en pacientes con RGE tras tratamiento quirúrgico, lo que podría sugerir que las alteraciones motoras esofágicas inespecíficas pueden ser secundarias al RGE y de naturaleza reversible.

Por el contrario, otros estudios no han constatado cambios sustanciales en la

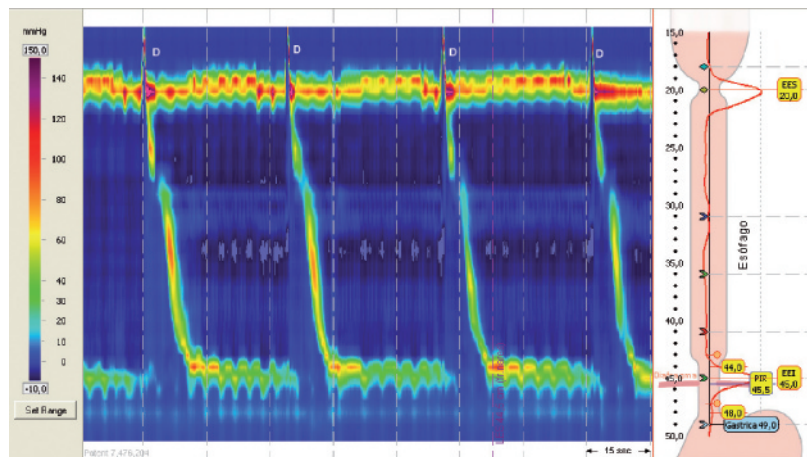


Figura 4. Registro de la motilidad esofágica mediante manometría de alta resolución en un sujeto normal. D: deglución; EES: esfínter esofágico superior; EEL: esfínter esofágico inferior

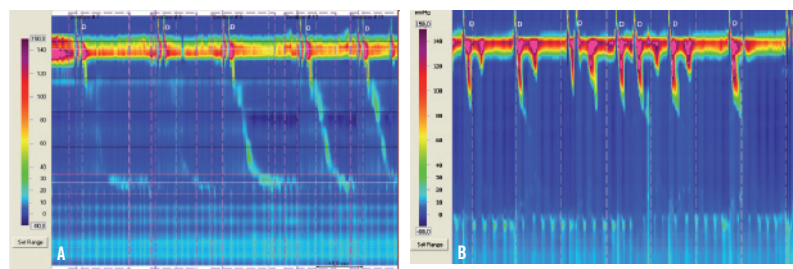


Figura 5. Registro de la motilidad esofágica mediante manometría de alta resolución en: A) paciente con reflujo (esfínter esofágico inferior hipotenso y motilidad esofágica ineficaz; B) paciente con reflujo secundario a esclerodermia con afectación esofágica (esfínter esofágico inferior hipotenso y práctica ausencia de actividad contráctil en los dos tercios inferiores del cuerpo esofágico)

alteración de la motilidad esofágica después de un tratamiento adecuado (médico o quirúrgico) con curación de la esofagitis^{23,24}.

Además, en un análisis retrospectivo de los registros de un amplio grupo de pacientes a los que se realizó manometría y pH-metría ambulatoria²⁵ no se encontró una asociación significativa entre la duración de los síntomas de reflujo y las alteraciones de la motilidad esofágica (presiones de contracción y dismotilidad del esófago inferior) o del EEL (presión de reposo y longitud). Estos datos sugieren que la hipomotilidad esofágica tiene un papel etiológico en la agresión de la mucosa por el reflujo.

Sobre la base de todos estos datos, algunos autores han aludido al «círculo vicioso» entre el reflujo, la incompetencia del EEL y las alteraciones del cuerpo esofágico (figura 6). Así, el aumen-

to del reflujo por un EEL incompetente incrementaría el tiempo de contacto del material refluido con la mucosa esofágica, acentuando las alteraciones de la motilidad esofágica, con la consiguiente disminución del aclaramiento ácido esofágico y la mayor hipotonía del EEL que cierra el círculo^{4,5}.

¿Cómo y cuándo deben estudiarse las alteraciones motoras esofágicas en pacientes con ERGE?

El diagnóstico de la ERGE se basa en la realización de una cuidadosa historia clínica. No obstante, existen múltiples pruebas destinadas al diagnóstico y la evaluación de estos pacientes. La utilidad de cada una de ellas dependerá del aspecto que se desee estudiar (tabla 1). En cualquier caso, la técnica de elección para el estudio de las alteraciones motoras del esófago es la manometría esofágica.

¿Cuándo hay que realizar una manometría?

La manometría esofágica no debe usarse para hacer o confirmar un diagnóstico de ERGE. Está indicada en pacientes con disfagia sin causa endoscópica/radiológica, en pacientes con reflujo y enfermedades sistémicas para descartar trastornos motores graves antes de proceder a una cirugía antirreflujo, como técnica de apoyo para localizar el EEI antes de efectuar estudios de pH-metría o de impedanciometría/pH. Puede ser útil en pacientes con sintomatología atípica, con escasa o nula respuesta al tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (IBP) y en algunos pacientes con disfagia tras cirugía antirreflujo (figura 7)^{26,27}.

¿Qué puede aportar el estudio de las alteraciones motoras esofágicas en pacientes con ERGE?

Los estudios manométricos evidencian la presencia, la gravedad y las características de los trastornos motores esofágicos. Además, en algunos casos de ERGE la manometría tiene valor pronóstico, ya que, aunque la valoración de la presión de reposo del EEI está sometida a fluctuaciones con solapamiento de valores entre controles sanos y pacientes con ERGE, se admite que los pacientes con esofagitis erosiva y un EEI mecánicamente deficiente (presión de reposo menor de 6 mmHg y/o una longitud inferior a 2 cm) suelen presentar una enfermedad más grave, con peor respuesta a la terapia²⁸ y recidiva precoz al suspender el tratamiento médico, siendo frecuentemente necesario recurrir a la intervención quirúrgica para controlar el RGE. Por otra parte, los pacientes con motilidad esofágica ineficaz presentan un mayor riesgo de reflujo grave^{4,5,14-16} y una mayor incidencia de síntomas respiratorios^{17,18,29}.

Trastornos motores en la ERGE. Implicaciones terapéuticas

Tratamiento con procinéticos

Dada la relevancia de las alteraciones motoras en la ERGE, la utilización de fármacos procinéticos se muestra co-

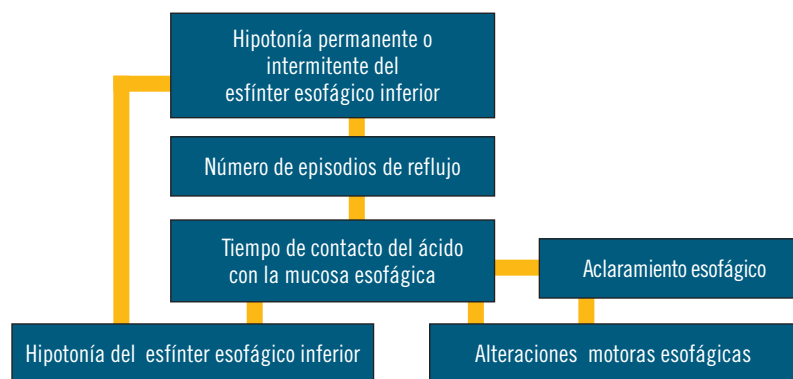


Figura 6. Relación (círculo vicioso) entre las alteraciones motoras esofágicas y el reflujo gastroesofágico



Figura 7. Algoritmo de indicación de estudios de motilidad esofágica en pacientes con reflujo

mo una opción terapéutica atractiva. Sin embargo, mejorar la dinámica esofágica no figura entre los objetivos terapéuticos de la ERGE, que son aliviar los síntomas, curar la esofagitis, evitar las recidivas y prevenir y tratar las complicaciones³⁰. Sin duda, el tratamiento con IBP y la cirugía antirreflujo constituyen las opciones terapéuticas más eficaces. En cualquier caso, a lo largo de las últimas décadas se han venido utilizando una amplia variedad

de fármacos procinéticos (betanecol, metoclopramida, cisaprida, cinitaprida, domperidona), aunque han mostrado una eficacia limitada, no logrando corregir completamente las alteraciones motoras del esófago. En líneas generales, se estima que los procinéticos son tan eficaces como los antagonistas de los receptores H₂, que su eficacia aumenta cuando se combinan con antagonistas de los receptores H₂ o con IBP y que, tanto en tratamientos en fá-

Tabla 1. Utilidad de los métodos de diagnóstico del reflujo gastroesofágico

Técnica	Utilidad
Endoscopia	Valora el grado de lesión esofágica (esofagitis, esófago de Barrett, malignidad)
Radiología	Valora aspectos anatómicos (hernia hiatal, algunas causas de disfagia) Útil ante endoscopia no concluyente y para evaluación preoperatoria
Manometría	Valora mecanismos etiopatogénicos (dismotilidad, EEI mecánicamente deficiente) Descarta otros trastornos motores Útil en localización del EEI para pH-metría y evaluación preoperatoria
pH-metría ambulatoria	Cuantifica el reflujo gastroesofágico ácido. Valora la eficacia terapéutica Correlaciona síntomas/RGE Útil también en sintomatología atípica
Impedanciometría/pH	Cuantifica el reflujo gastroesofágico y permite apreciar el reflujo no ácido Correlación síntomas/RGE Útil en sintomatología atípica, RGE resistente a tratamiento y en lactantes
Impedanciometría/manometría	Valora el aclaramiento esofágico en relación con la motilidad esofágica
Estudios isotópicos	Valoran el aclaramiento esofágico y el reflujo gastroesofágico/duodeno-gastroesofágico Útil para valorar RGE en niños, pacientes gastrectomizados, complicaciones pulmonares
Test de Bernstein	Valora la sensibilidad al ácido
EEI: esfínter esofágico inferior; RGE: reflujo gastroesofágico.	

se aguda como a largo plazo, son mucho menos eficaces que los IBP^{5,31}.

En los últimos años, al confirmarse la importancia de las relajaciones transitorias como causantes de la mayor parte de los episodios de reflujo, se han puesto en marcha una serie de estudios que han identificado diversos agentes capaces de disminuir este fenómeno; entre ellos figuran los antagonistas de la colecistocinina A, los anticolinérgicos, la morfina o los inhibidores de la sintetasa del óxido nítrico. No obstante, todos tienen considerables efectos adversos, que han hecho inviable su aplicación en la clínica humana.

El ácido gammaaminobutírico (GABA) es el principal neurotransmisor inhibitorio cerebral y, como ya se ha apunta-

do, tiene una importante participación en las relajaciones transitorias del EEI. Un agonista del receptor tipo B del GABA, el baclofeno, utilizado para el tratamiento de la espasticidad y del hipo pertinaz, es un potente inhibidor de las relajaciones transitorias del EEI y ha mostrado, en diferentes estudios, que es efectivo en la reducción del número de episodios de reflujo, de las relajaciones transitorias, del reflujo duodenogástrico y de los síntomas en pacientes con ERGE resistente al tratamiento asociado a dosis altas de IBP. Entre sus efectos secundarios cabe mencionar la somnolencia y el aumento de la secreción ácida gástrica.

Por otra parte, su administración crónica puede desencadenar toxicidad neurológica o gastrointestinal³²⁻³⁴.

Tratamiento del reflujo postprandial (del *pocket acid*)

Para evitar el reflujo ácido derivado del *pocket acid* en el periodo postprandial, se han ensayado diferentes alternativas terapéuticas: Agentes procinéticos, fármacos destinados a reducir las relajaciones transitorias, e inhibidores de la bomba de protones, mostrando en general una eficacia relativamente limitada¹¹. Una de las alternativas más interesantes en este campo es la utilización de preparaciones de alginato que precipitan en contacto con el ácido gástrico limitando su desplazamiento hacia el esófago. La combinación antiácido/alginato se ha mostrado particularmente efectiva al neutralizar la capa de ácido en la parte superior del remanente contenido en el fundus y desplazando más profundamente el componente ácido^{11,35}. La utilización de estos fármacos sólo en pacientes con reflujo sintomático o en pacientes ERGE grave formando parte de tratamientos combinados con otros grupos de medicamentos está por determinar.

Tipo de operación y grado de alteración del cuerpo esofágico

Se considera que la zona de alta presión creada mediante la fundoplicatura de Nissen como tratamiento quirúrgico antirreflujo puede ocasionar disfagia secundaria a un deficiente vaciamiento esofágico en pacientes con escasa o nula capacidad propulsiva esofágica. En estos casos se considera que el procedimiento de elección es la fundoplicatura parcial (Toupet)¹⁴. Sin embargo, en la bibliografía especializada se encuentran opiniones y datos muy contradictorios; así, mientras algunos trabajos corroboran esta idea y describen resultados desastrosos a largo plazo tras la realización de fundoplicaturas cortas (de 2 cm) de 360° en pacientes con miotomía por acalasia tras unos aparentes buenos resultados a corto plazo³⁶, otros autores no consideran necesario adaptar la técnica quirúrgica en función del trastorno motor²⁷, al apreciar mejoría de las alteraciones motoras⁵ o ausencia de diferencias significativas en los resultados tras la fundoplicatura.

RECOMENDACIONES PARA LA PRÁCTICA DIARIA

- Los estudios funcionales no están indicados en la mayoría de los pacientes con síntomas leves y ocasionales de reflujo gastroesofágico.
- Deben indicarse en pacientes con enfermedades sistémicas, principalmente con esclerodermia y procesos afines.
- Los estudios funcionales están indicados en los pacientes con disfagia sin causa endoscópica o radiológica que lo justifique, en los pacientes con síntomas atípicos y/o con escasa o nula respuesta a tratamiento con inhibidores de la bomba de protones y en los pacientes a quienes se va a realizar tratamiento quirúrgico antirreflujo.

La conclusión de una amplia revisión de estos datos sugiere que, aunque no puede afirmarse con certeza, los pacientes con un grave deterioro de la motilidad esofágica, en fase final de la enfermedad por reflujo (es decir, con aperistalsis completa), no deberían ser operados mediante funduplicatura de 360 grados¹⁴. ■

Bibliografía

1. Ruiz de León San Juan A, Sevilla Mantilla C. Etiología y fisiopatología de la enfermedad por reflujo gastroesofágico. En: Díaz-Rubio M, coord. Biblioteca Básica 2. Enfermedad por reflujo gastroesofágico. Madrid: ARÁN, 2007; 39-49.
2. Ruiz de León A. Dificultades terapéuticas en el reflujo gastroesofágico secundario. Revista del IX Symposium Tratamiento Actual de las Enfermedades Digestivas. 2002; 1-3.
3. Mittal RK. Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease: motility factors. En: Castell DO, Richter JE, eds. The Esophagus, 4.ª ed. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004; 408-420.
4. GI Motility online. Disponible en: <http://www.nature.com/gimo/contents/pt1/full/gimo14.html>
5. Sopena Biarge F, Sáinz Samitier R. Y si el trastorno es motor, ¿por qué no actuar sobre la motilidad? En: Domínguez Muñoz E, Sobrino Faya M, eds. Enfermedad por reflujo gastroesofágico. Pautas diagnóstico-terapéuticas para la práctica clínica. Barcelona: Prous Science, 2004; 113-133.
6. Dent J, Dodds WJ, Barnes B, Lewis I. Mechanisms of sphincter incompetence in patients with symptomatic gastro-oesophageal reflux. *Gastroenterology*. 1983; 84: 1.135.
7. Cucchiara S, Bortolotti M, Minella R, Auricchio S. Fasting and postprandial mechanisms of gastroesophageal reflux in children with gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis Sci*. 1993; 38(1): 86-92.
8. Holloway RH, Dent J. Pathophysiology of gastroesophageal reflux. Lower esophageal sphincter dysfunction in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 1990; 19: 517-535.
9. Fletcher J, Wirz A, Young J, Vallance R, McColl KEL. Unbuffered highly acidic gastric juice exists at the

gastroesophageal junction after a meal. *Gastroenterology*. 2001; 121: 775-783

10. Goetze O, Treier R, Fox M et al. The effect of gastric secretion on gastric physiology and emptying in the fasted and fed state assessed by magnetic resonance imaging. *Neurogastroenterol Motil* 2009; 21: 725-e42
11. Kahrilas PJ, McColl K, Fox M, O'Rourke L, Sifrim D, Smout AJ, Boeckstaens G. The acid pocket: a target for treatment in reflux disease?. *Am J Gastroenterol*. 2013; 108(7): 1058-64.
12. Sifrim D, Penagini R. Capping the Gastric Acid Pocket to Reduce Postprandial Acid Gastroesophageal Reflux. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11(12): 1592-4.
13. Clarke AT, Wirz AA, Manning JJ, et al. Severe reflux disease is associated with an enlarged unbuffered proximal gastric acid pocket. *Gut*. 2008;57:292-297.
14. Katzka DA. Motility abnormalities in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 1999; 28: 905-915.
15. Lieb II JG, Katzka DA. Motility disorders of the esophagus. En: Parkman HP, Fisher RS, eds. The Clinician's Guide to Acid/Peptic Disorders and Motility Disorders of the Gastrointestinal Tract. Gary Lichtenstein, Series Editor. 2006; 203-226.
16. Diener U, Patti MG, Molena D, et al. Esophageal dysmotility and gastroesophageal reflux disease. *J Gastrointestinal Surg*. 2001; 5(3): 260-265.
17. Leite LP, Johnston BT, Barrett J, et al. Ineffective esophageal motility (IEM). The primary finding in patients with nonspecific esophageal motility disorder. *Dig Dis Sci*. 1997; 42: 1.859-1.865.
18. Fouad YM, Katz PO, Hatlebakk JG, Castell DO. Ineffective esophageal motility: the most common motility abnormality in patients with GERD-associated respiratory symptoms. *Am J Gastroenterol*. 1999; 94: 1.464-1.467.
19. Salapatek AM, Diamant NE. Assessment of neural inhibition of the lower esophageal sphincter in cats with esophagitis. *Gastroenterology*. 1993; 104: 810-818.
20. Siegel CH, Hendrix TR. Esophageal motor abnormalities induced by acid perfusion in patients with heartburn. *J Clin Invest*. 1963; 42(5): 686-695.
21. Bontempo I, Piretta L, Corazzari E, et al. Effects of intraluminal acidification on oesophageal motor activity. *Gut*. 1994; 35: 884-890.

22. Ortiz Escandell A, Martínez de Haro LF, Parrilla Paricio P, et al. Surgery improves defective oesophageal peristalsis in patients with gastro-oesophageal reflux. *Br J Surg*. 1991; 78(9): 1.095-1.097.
23. Katz PO, Knuff TE, Benjamin SB, Castell DO. Abnormal esophageal pressures in reflux esophagitis: cause or effect? *Am J Gastroenterol*. 1986; 81: 744-746.
24. Timmer R, Breumelhot R, Nadorp JHSM, Smout AJPM. Oesophageal motility and gastro-oesophageal reflux before and after healing of reflux oesophagitis. A study using 24 hour ambulatory pH and pressure monitoring. *Gut*. 1994; 35: 1.519-1.522.
25. Shiino Y, Filipi CJ, Tomonaga T, et al. Does the duration of gastroesophageal reflux disease and degree of acid reflux correlate with esophageal function? A retrospective analysis of 768 patients. *J Clin Gastroenterol*. 2000; 30: 56-60.
26. Pandolfino JE, Kahrilas PJ. AGA technical review on the clinical use of esophageal manometry. *Gastroenterology*. 2005; 128(1): 209-224.
27. Fibbe CH, Luyer P, Keller J, et al. Esophageal motility in reflux disease before and after fundoplication: a prospective, randomized, clinical, and manometric study. *Gastroenterology*. 2001; 121: 5-14.
28. Campos GMR, Peters JH, DeMeester TR, et al. The pattern of esophageal acid exposure in gastroesophageal reflux disease influences the severity of the disease. *Arch Surg*. 1999; 134: 882-887.
29. Robert E, Knight RE, Wells JR, Parrish RS. Esophageal dysmotility as an important co-factor in extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux. *Laryngoscope*. 2000; 110: 1.462-1.466.
30. Marzo M, Carrillo R, Mascort JJ, et al.; Grupo de Trabajo de la GPC sobre ERGE. Manejo del paciente con ERGE. Guía de práctica clínica. Actualización 2008. *Gastroenterol Hepatol*. 2009; 32(6): 431-464.
31. Moayyedi P, Santana J, Khan M, Preston C, Donnellan C. Medical treatments in the short term management of reflux oesophagitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; 2: CD003244 (doi: 10.1002/14651858.CD003244.pub2).
32. Lidums I, Lehmann A, Checklin H, et al. Control of transient lower esophageal sphincter relaxations and reflux by the GABAB agonist baclofen in normal subjects. *Gastroenterology*. 2000; 118: 7-13.
33. Koek GH, Sifrim D, Lerut T, et al. Effect of the GABA(B) agonist baclofen in patients with symptoms and duodeno-gastro-oesophageal reflux refractory to proton pump inhibitors. *Gut*. 2003; 52(10): 1.397-1.402.
34. Plazuelo E, Lanás A. La defensa de la mucosa esofágica como diana terapéutica en la enfermedad por reflujo gastroesofágico. *Gastroenterol Hepatol*. 2004; 27(4): 274-284.
35. Kwiatek MA, Roman S, Fareeduddin A, Pandolfino JE, Kahrilas PJ. An alginate-antacid formulation (Gaviscon Double Action Liquid) can eliminate or displace the postprandial 'acid pocket' in symptomatic GERD patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 59-66.
36. Topart P, Deschamps C, Taillefer R, Duranceau A. Long-term effect of total fundoplication on the myotomized esophagus. *Ann Thorac Surg*. 1992; 54: 1.046-1.051.