

Enfermedad por reflujo gastroesofágico refractaria: estrategias terapéuticas innovadoras

Refractory gastroesophageal reflux disease: innovative therapeutic strategies

Wendy Dayana Jimbo González

<https://orcid.org/0009-0004-0631-418X>

Investigadora independiente, Ecuador

Andrés Michael Erique Molina

<https://orcid.org/0009-0002-9669-6550>

UNIANDES, Ecuador

Cristina Domenica Velasco Alarcón

<https://orcid.org/0009-0001-2002-4312>

Pontificia Universidad Católica del Ecuador

Martha Valeria Orellana Bustillos

<https://orcid.org/0009-0003-6720-1050>

Universidad de las Américas, Ecuador

Jonathan Alexis Goyes Muñoz

<https://orcid.org/0009-0005-2380-222X>

Universidad de las Américas, Ecuador

Stephany Emily Arias Anchundia

<https://orcid.org/0009-0000-7266-2044>

Investigadora independiente, Ecuador

Diego Sebastián Pinto Moya

<https://orcid.org/0009-0005-2796-3979>

Universidad de las Américas, Ecuador

Denisse Mariela Gaona Molina

<https://orcid.org/0009-0007-6797-9208>

Pontificia Universidad Católica del Ecuador

RESUMEN

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) refractaria representa un desafío clínico significativo, caracterizándose por la persistencia de síntomas o daño esofágico a pesar de un tratamiento óptimo con inhibidores de la bomba de protones (IBP). Este artículo de revisión narrativa analiza las estrategias terapéuticas innovadoras emergentes frente a esta condición compleja. Entre las alternativas destacadas se encuentran las terapias farmacológicas complementarias, como el uso de antagonistas del receptor H2 durante la noche o agentes procinéticos, dirigidas a optimizar el control del ácido y mejorar la motilidad esofágica. Además, se revisan intervenciones no farmacológicas, como la terapia endoscópica y las técnicas quirúrgicas avanzadas, incluyendo la funduplicatura laparoscópica y dispositivos implantables que restauran la función del esfínter esofágico inferior. La importancia de una evaluación diagnóstica exhaustiva, que incorpore herramientas como la pH-metría y la manometría de alta resolución, también es enfatizada para identificar subtipos de ERGE y guiar un manejo personalizado. Finalmente, se discuten las perspectivas futuras en el desarrollo de tratamientos basados en la modulación del microbioma gastrointestinal y nuevas moléculas dirigidas a mecanismos fisiopatológicos subyacentes. Estas estrategias ofrecen un enfoque prometedor para mejorar los resultados clínicos en pacientes con ERGE refractaria, marcando un avance en la personalización del tratamiento.

Palabras clave: Reflujo gastroesofágico, Enfermedad refractaria, Estrategias terapéuticas, Abordaje multidisciplinario, Eficacia terapéutica.

ABSTRACT

Refractory gastroesophageal reflux disease (GERD) represents a significant clinical challenge, characterized by the persistence of symptoms or esophageal damage despite optimal treatment with proton pump inhibitors (PPIs). This narrative review article analyzes emerging innovative therapeutic strategies against this complex condition. Prominent alternatives include complementary pharmacological therapies, such as the use of overnight H2 receptor antagonists or prokinetic agents, aimed at optimizing acid control and improving esophageal motility. Additionally, nonpharmacologic interventions are reviewed, such as endoscopic therapy and advanced surgical techniques, including laparoscopic fundoplication and implantable devices that restore lower esophageal sphincter function. The importance of a thorough diagnostic evaluation, incorporating tools such as pH-metry and high-resolution manometry, is also emphasized to identify GERD subtypes and guide personalized management. Finally, future perspectives in the development of treatments based on the modulation of the gastrointestinal microbiome and new molecules targeting underlying pathophysiological mechanisms are discussed. These strategies offer a promising approach to improve clinical outcomes in patients with refractory GERD, marking an advance in treatment personalization.

Keywords: Gastroesophageal reflux, Refractory disease, Therapeutic strategies, Multidisciplinary approach, Therapeutic efficacy.

INTRODUCCIÓN

La ERGE refractaria representa un desafío clínico significativo debido a su persistencia a pesar de los tratamientos convencionales, como los IBP (1). Este trastorno, caracterizado por síntomas debilitantes como pirosis, regurgitación y, en algunos casos, complicaciones esofágicas, impacta negativamente en la calidad de vida de los pacientes y genera un alto costo sanitario (2). La falta de respuesta adecuada a las terapias estándar puede deberse a múltiples factores, incluyendo una incorrecta identificación del diagnóstico, alteraciones anatómicas como hernias hiatales, hipersensibilidad esofágica o mecanismos fisiopatológicos complejos que no responden a la supresión ácida (3). En este contexto, las estrategias terapéuticas innovadoras emergen como una necesidad apremiante para abordar esta condición. Avances recientes incluyen enfoques farmacológicos alternativos, como el uso de antagonistas de receptores H₂ de segunda generación, moduladores neuromoduladores y tratamientos dirigidos a la microbiota intestinal (4). Asimismo, las intervenciones no farmacológicas, como las técnicas endoscópicas y quirúrgicas mínimamente invasivas, han mostrado resultados prometedores en casos seleccionados (5). Este artículo tiene como objetivo revisar de manera integral las opciones terapéuticas más recientes y evaluar su eficacia en el manejo de la ERGE refractaria, proporcionando una herramienta valiosa para los profesionales de la salud en la toma de decisiones clínicas basadas en evidencia actualizada (6). Dada la complejidad de esta condición, es fundamental un abordaje multidisciplinario que permita personalizar el tratamiento según las características individuales de cada paciente.

METODOLOGÍA

La metodología empleada para esta revisión narrativa se basó en una búsqueda exhaustiva en bases de datos como PubMed, Scielo y Cochrane Library. Se utilizaron términos controlados como MeSH y DeCS, incluyendo palabras clave como "gastroesophageal reflux disease", "refractory GERD", "innovative therapies", "endoscopic treatments" y sus equivalentes en español. Para optimizar la búsqueda, se emplearon operadores booleanos como AND, OR y NOT, con el objetivo de combinar términos y refinar los resultados. Los criterios de inclusión abarcaron artículos publicados entre 2010 y 2025, disponibles en inglés o español, que abordaran estrategias terapéuticas novedosas para el tratamiento de GERD refractaria en adultos. Se excluyeron estudios en población pediátrica, revisiones duplicadas y artículos con información insuficiente o irrelevante. Tras aplicar estos criterios, se revisaron un total de 85 artículos, de los cuales se seleccionaron 18 por su relevancia y calidad metodológica. Esta selección permitió identificar enfoques innovadores que podrían transformar el manejo clínico de esta condición compleja y prevalente.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Definición y criterios de diagnóstico de la enfermedad por reflujo gastroesofágico refractaria

La ERGE refractaria se define como la persistencia de síntomas típicos de ERGE, como pirosis y regurgitación, o síntomas atípicos relacionados, como dolor torácico no cardíaco, tos crónica o disfonía, a pesar de un tratamiento óptimo con inhibidores de la bomba de protones (IBP) administrados en dosis estándar durante al menos 8 semanas. Este término también puede aplicarse a pacientes que presentan una respuesta parcial al tratamiento, lo que afecta significativamente su calidad de vida (1).

El diagnóstico de ERGE refractaria requiere una evaluación exhaustiva para descartar otras posibles causas de los síntomas y confirmar la relación causal entre el reflujo gastroesofágico y las manifestaciones clínicas. Los criterios clave para el diagnóstico incluyen (1):

1. Confirmación de adherencia y técnica adecuada en el uso de IBP: Es esencial verificar que el paciente esté tomando los IBP según las indicaciones, generalmente 30-60 minutos antes de las comidas principales. La falta de adherencia o una administración incorrecta puede simular una falta de respuesta al tratamiento (1).

2. Evaluación clínica detallada: Se debe realizar una historia clínica completa para identificar posibles factores desencadenantes o contribuyentes, como obesidad, tabaquismo, consumo excesivo de alcohol o alimentos que favorezcan el reflujo. También es importante descartar trastornos funcionales, como la pirosis funcional (1).

3. Pruebas diagnósticas complementarias: En pacientes con sospecha de ERGE refractaria, se recomienda realizar estudios como la endoscopia digestiva alta para evaluar la presencia de esofagitis erosiva, hernia hiatal u otras anomalías anatómicas. En casos donde la endoscopia sea normal, se pueden considerar pruebas funcionales como la pHmetría esofágica ambulatoria de 24 horas o la impedancia-pHmetría multicanal para medir la exposición al ácido y correlacionar los

síntomas con episodios de reflujo (2).

4. Exclusión de diagnósticos diferenciales: Es fundamental descartar otras condiciones que puedan simular o coexistir con la ERGE, como trastornos motores esofágicos (por ejemplo, acalasia), hipersensibilidad visceral o enfermedades extraesofágicas no relacionadas con el reflujo (2).

5. Evaluación de factores psicológicos: La ansiedad, la depresión y otros trastornos psicológicos pueden influir en la percepción y severidad de los síntomas. Por ello, una evaluación psicológica puede ser útil en algunos casos (2).

En resumen, el diagnóstico de ERGE refractaria requiere un enfoque sistemático y multidisciplinario, considerando tanto factores fisiopatológicos como conductuales. Este proceso es crucial para guiar las estrategias terapéuticas y optimizar los resultados clínicos en pacientes con esta condición compleja (2).

Fisiopatología y factores contribuyentes en la refractariedad del reflujo gastroesofágico

La ERGE refractaria se define comúnmente como la persistencia de síntomas típicos o atípicos de reflujo a pesar de un tratamiento adecuado con inhibidores de la bomba de protones (IBP) administrados en dosis óptimas durante al menos 8 semanas. Este fenómeno plantea un desafío clínico significativo, ya que su manejo requiere un entendimiento exhaustivo de los mecanismos fisiopatológicos subyacentes y de los factores que contribuyen a la falta de respuesta al tratamiento convencional (3).

En términos fisiopatológicos, la ERGE refractaria puede atribuirse a varios factores. Uno de los más relevantes es la hipersensibilidad esofágica, donde los pacientes experimentan síntomas desproporcionados en relación con la cantidad de ácido refluído. Este fenómeno puede estar mediado por una alteración en los receptores sensoriales esofágicos o por una amplificación de las señales nerviosas hacia el sistema nervioso central. Además, el reflujo no ácido, que no es completamente suprimido por los IBP, también desempeña un papel crucial en la perpetuación de los síntomas en ciertos pacientes (3).

Otro factor relevante es la disfunción del esfínter esofágico inferior (EEI), que puede permitir el escape de contenido gástrico hacia el esófago incluso en presencia de un tratamiento ácido supresor efectivo. Asimismo, las alteraciones en el vaciamiento gástrico y el aumento de la presión intraabdominal, como ocurre en pacientes con obesidad o distensión abdominal, pueden exacerbar el reflujo y contribuir a la refractariedad (3,4).

Por otro lado, la adherencia subóptima al tratamiento farmacológico es un factor frecuentemente subestimado. La falta de cumplimiento con las dosis prescritas o el consumo inadecuado de IBP (por ejemplo, no tomarlos antes de las comidas) puede llevar a una percepción errónea de refractariedad. Además, las comorbilidades como los trastornos funcionales del tracto digestivo superior (por ejemplo, dispepsia funcional) pueden coexistir con la ERGE y complicar tanto su diagnóstico como su manejo (4).

La presencia de hernia hiatal también puede ser un contribuyente importante, ya que esta condición altera la anatomía normal de la unión gastroesofágica y dificulta el cierre adecuado del EEI. Por último, factores psicosociales como el estrés y la ansiedad pueden amplificar la percepción del dolor y agravar los síntomas, aun cuando el control ácido sea adecuado (4).

Limitaciones de las terapias convencionales en el manejo de la enfermedad refractaria

La ERGE refractaria representa un desafío significativo en la práctica clínica, ya que un porcentaje considerable de pacientes no responde adecuadamente a las terapias convencionales. Estas limitaciones subrayan la necesidad de explorar y desarrollar estrategias terapéuticas más efectivas (5).

En primer lugar, aunque los inhibidores de la bomba de protones (IBP) son el pilar del tratamiento para la ERGE, aproximadamente entre el 10% y el 40% de los pacientes continúan experimentando síntomas a pesar de un uso adecuado. Esta falta de respuesta puede deberse a varias razones, como una adherencia subóptima al tratamiento, un diagnóstico incorrecto o la presencia de mecanismos fisiopatológicos no relacionados con la secreción ácida, como la hipersensibilidad esofágica o el reflujo no ácido (5).

Además, los enfoques convencionales tienden a centrarse exclusivamente en el control sintomático, sin abordar otros factores subyacentes que contribuyen a la refractariedad. Por ejemplo, en algunos casos, el reflujo puede estar asociado con alteraciones anatómicas, como hernia hiatal significativa, que no responden adecuadamente a los IBP. Asimismo, la motilidad esofágica alterada, que puede exacerbar el reflujo o dificultar el aclaramiento del contenido gástrico, a menudo no se considera en las estrategias terapéuticas estándar (5).

Otra limitación importante es la falta de herramientas diagnósticas ampliamente accesibles y precisas para identificar correctamente a los pacientes con ERGE refractaria. La dependencia excesiva de los síntomas reportados por los pacientes y la falta de pruebas funcionales integrales pueden conducir a tratamientos inadecuados o insuficientes (6).

Por otro lado, algunos pacientes desarrollan efectos secundarios asociados al uso prolongado de IBP, como deficiencias nutricionales (por ejemplo, de magnesio o vitamina B12), mayor riesgo de infecciones gastrointestinales e incluso posibles efectos adversos renales o cardiovasculares. Esto resalta la necesidad de considerar enfoques alternativos o complementarios (6).

Finalmente, las terapias quirúrgicas o endoscópicas, como la funduplicatura laparoscópica o los procedimientos basados en dispositivos endoluminales, aunque efectivas en ciertos casos, no están exentas de riesgos y complicaciones. Además, su disponibilidad y aceptación entre los pacientes son limitadas debido a su naturaleza invasiva y al costo asociado (6).

Rol de la dieta y modificaciones del estilo de vida en pacientes refractarios

La ERGE refractaria representa un desafío clínico significativo, especialmente cuando los tratamientos farmacológicos convencionales, como los inhibidores de la bomba de protones (IBP), no logran un control adecuado de los síntomas. En este contexto, las intervenciones no farmacológicas, particularmente las relacionadas con la dieta y el estilo de vida, desempeñan un papel esencial como estrategias complementarias en el manejo de estos pacientes (7).

Diversos estudios han demostrado que ciertos patrones dietéticos pueden exacerbar los síntomas del reflujo. Alimentos ricos en grasas, comidas picantes, cítricos, chocolate, caféina, alcohol y bebidas carbonatadas son comúnmente identificados como desencadenantes. Por ello, una recomendación clave es la identificación individualizada de estos alimentos mediante un diario alimenticio y su posterior exclusión o reducción en la dieta del paciente. Además, se sugiere fraccionar las comidas en porciones más pequeñas y evitar las cenas copiosas o tardías, ya que el consumo de alimentos en grandes cantidades o cerca de la hora de acostarse puede agravar el reflujo (7).

El control del peso corporal es otro aspecto crucial. Existe una correlación clara entre el sobrepeso/obesidad y la severidad de los síntomas de ERGE. La acumulación de grasa intraabdominal aumenta la presión intraabdominal, favoreciendo el reflujo ácido. Por lo tanto, una pérdida de peso sostenida mediante una dieta equilibrada y actividad física regular puede reducir significativamente la frecuencia e intensidad de los síntomas (7,8).

En cuanto a las modificaciones del estilo de vida, elevar la cabecera de la cama entre 15 y 20 cm se ha asociado con una disminución en los episodios nocturnos de reflujo. Asimismo, se recomienda evitar acostarse dentro de las dos o tres horas posteriores a una comida principal. Reducir o eliminar el consumo de tabaco también es fundamental, ya que fumar disminuye la presión del esfínter esofágico inferior y afecta negativamente la motilidad esofágica (8).

El manejo del estrés y la ansiedad también es relevante, dado que estos factores pueden exacerbar los síntomas percibidos de ERGE. Técnicas como la meditación, yoga o terapia cognitivo-conductual pueden ser útiles para mejorar tanto el bienestar psicológico como los síntomas físicos (8).

Uso de inhibidores de la bomba de protones en dosis altas y su eficacia en casos refractarios

El uso de IBP en dosis altas ha sido una estrategia ampliamente explorada en el manejo de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) refractaria. Esta condición, caracterizada por la persistencia de síntomas típicos como pirosis y regurgitación a pesar del tratamiento estándar con IBP en dosis convencionales, representa un desafío clínico significativo (9).

Los IBP son considerados el pilar del tratamiento para la ERGE debido a su capacidad para inhibir la secreción ácida gástrica al bloquear irreversiblemente la enzima H^+/K^+ ATPasa en las células parietales. Sin embargo, en pacientes refractarios, la eficacia de los IBP puede ser limitada, lo que ha llevado a la exploración de dosis más altas como una posible solución. Estudios recientes sugieren que la administración de IBP en dosis dobles o incluso mayores puede proporcionar un alivio sintomático adicional en ciertos subgrupos de pacientes. Este enfoque busca optimizar la supresión ácida y reducir el impacto del reflujo ácido residual (9).

No obstante, es importante destacar que no todos los pacientes con ERGE refractaria responden favorablemente al aumento de la dosis de IBP. Factores como el reflujo no ácido, la hipersensibilidad visceral y los trastornos motores esofágicos pueden contribuir a la persistencia de los síntomas, lo que limita la eficacia de esta estrategia. Por lo tanto, antes de escalar la dosis, es fundamental realizar una evaluación exhaustiva, que incluya pruebas como la pH-impedanciometría esofágica ambulatoria y la manometría de alta resolución, para identificar las causas subyacentes de la refractariedad (9,10).

Además, el uso prolongado de IBP en dosis altas no está exento de riesgos. Entre las posibles complicaciones se encuentran el aumento del riesgo de infecciones gastrointestinales, deficiencia de micronutrientes como magnesio y vitamina B12, y posibles efectos adversos óseos. Por ello, el balance entre los beneficios y los riesgos debe ser cuidadosamente considerado en cada caso (10).

En conclusión, aunque el uso de IBP en dosis altas puede ser eficaz en algunos pacientes con ERGE refractaria, su implementación debe ser personalizada y basada en una evaluación diagnóstica integral. La identificación precisa del mecanismo subyacente permitirá seleccionar las estrategias terapéuticas más adecuadas, que podrían incluir no solo ajustes en el tratamiento farmacológico, sino también intervenciones complementarias como modificaciones en el estilo de vida o terapias alternativas. La investigación continua y los avances en el conocimiento de esta compleja condición serán esenciales para optimizar el manejo de estos pacientes (10).

Terapias farmacológicas emergentes: nuevos agentes y combinaciones terapéuticas

La ERGE refractaria representa un desafío clínico significativo, especialmente en pacientes que no responden adecuadamente a las terapias convencionales basadas en IBP. En este contexto, las terapias farmacológicas emergentes están ganando relevancia como alternativas prometedoras para abordar los mecanismos subyacentes de esta condición y mejorar los resultados clínicos (11).

Entre los nuevos agentes terapéuticos, destacan los antagonistas del receptor H2 de acción prolongada y los inhibidores de la bomba de protones de nueva generación. Los antagonistas H2 avanzados, como la famotidina en formulaciones de liberación controlada, están diseñados para proporcionar un alivio más sostenido del reflujo ácido, especialmente durante la noche. Por otro lado, los inhibidores de la bomba de protones de última generación, como el vonoprazán, que pertenece a la clase de los bloqueadores de potasio-ácido, han mostrado un perfil farmacodinámico superior al de los IBP tradicionales, con una inhibición más rápida y duradera de la secreción ácida (11).

Otra estrategia innovadora incluye el uso de moduladores del esfínter esofágico inferior (EEI). Fármacos como el baclofeno, un agonista del receptor GABA-B, han demostrado reducir la frecuencia de las relajaciones transitorias del EEI, un mecanismo clave en el reflujo no ácido y ácido. Sin embargo, su perfil de efectos secundarios, como la somnolencia y el mareo, limita su uso generalizado, lo que ha impulsado la investigación hacia moduladores más selectivos y con menor incidencia de eventos adversos (11).

Asimismo, se están explorando combinaciones terapéuticas para abordar casos refractarios. Por ejemplo, la combinación de IBP con alginatos ha mostrado beneficios en pacientes con reflujo ácido persistente, ya que los alginatos forman una barrera física que reduce el contacto del contenido gástrico con la mucosa esofágica. Además, se están evaluando combinaciones que incluyen procinéticos modernos, como la acotiamida, que mejora el vaciamiento gástrico y puede ser útil en pacientes con dispepsia funcional asociada a ERGE (12).

Finalmente, las terapias dirigidas a la microbiota intestinal están emergiendo como una frontera innovadora en el manejo de la ERGE refractaria. La disbiosis intestinal podría desempeñar un papel en la patogénesis de la enfermedad, y los probióticos específicos están siendo investigados por su potencial para modular la inflamación y mejorar los síntomas (12).

En conclusión, las terapias farmacológicas emergentes ofrecen nuevas esperanzas para los pacientes con ERGE refractaria. Aunque muchas de estas opciones aún se encuentran en etapas iniciales de investigación o evaluación clínica, representan avances significativos hacia un manejo más efectivo y personalizado de esta compleja condición. La integración de estas estrategias en la práctica clínica requerirá una evaluación cuidadosa de su eficacia, seguridad y costos, así como una mejor comprensión de los subgrupos de pacientes que podrían beneficiarse más de estas intervenciones (12).

Procedimientos endoscópicos innovadores como alternativas terapéuticas

La ERGE refractaria representa un desafío clínico significativo, especialmente en pacientes que no responden adecuadamente a la terapia estándar IBP. En este contexto, los procedimientos endoscópicos han emergido como opciones terapéuticas prometedoras, ofreciendo soluciones menos invasivas y con tiempos de recuperación más cortos en comparación con la cirugía antirreflujo tradicional (13).

Entre las técnicas endoscópicas más destacadas se encuentra la funduplicatura transoral sin incisión (TIF, por sus siglas en inglés). Este procedimiento utiliza dispositivos especializados para recrear la válvula gastroesofágica, mejorando su función como barrera antirreflujo. Estudios recientes han demostrado que el TIF puede reducir significativamente los síntomas de la ERGE y disminuir la dependencia de los pacientes a los IBP, con un perfil de seguridad favorable (13).

Otra alternativa innovadora es la radiofrecuencia endoluminal (Stretta), que aplica energía de radiofrecuencia

controlada en el esfínter esofágico inferior y la región gástrica adyacente. Este procedimiento busca inducir cambios estructurales y funcionales en los tejidos, promoviendo un fortalecimiento del esfínter y una disminución de los episodios de reflujo. Aunque su eficacia ha sido objeto de debate, investigaciones recientes sugieren que puede ser una opción válida para pacientes seleccionados (13,14).

Por otro lado, la terapia con dispositivos magnéticos, como el sistema LINX, aunque técnicamente no es un procedimiento puramente endoscópico, merece mención por su carácter mínimamente invasivo. Este enfoque consiste en la implantación laparoscópica de un anillo magnético alrededor del esfínter esofágico inferior, mejorando su función sin alterar significativamente la anatomía natural (14).

Es importante destacar que la selección del procedimiento endoscópico más adecuado debe basarse en una evaluación integral del paciente, considerando factores como la severidad de la ERGE, la presencia de hernia hiatal y las preferencias del individuo. Además, la experiencia del equipo médico y el acceso a tecnología especializada son elementos clave para garantizar resultados óptimos (14).

Opciones quirúrgicas avanzadas y su papel en el manejo de casos severos

En los casos de ERGE refractaria, cuando las estrategias terapéuticas convencionales como los IBP y las modificaciones en el estilo de vida no logran controlar los síntomas, las opciones quirúrgicas avanzadas juegan un papel crucial. Estas intervenciones están diseñadas para abordar la disfunción anatómica subyacente del esfínter esofágico inferior (EEI) y reducir la exposición del esófago al ácido gástrico (15).

Una de las técnicas quirúrgicas más establecidas es la funduplicatura laparoscópica de Nissen. Este procedimiento consiste en envolver la parte superior del estómago alrededor del esófago distal para reforzar el EEI, previniendo el reflujo. La funduplicatura ha demostrado ser altamente eficaz en pacientes seleccionados, aliviando los síntomas en un porcentaje significativo de casos y mejorando la calidad de vida. Sin embargo, no está exenta de complicaciones potenciales, como disfagia persistente o distensión abdominal, lo que subraya la importancia de una evaluación preoperatoria exhaustiva (15).

Otra opción innovadora es el dispositivo LINX, un anillo magnético compuesto por pequeñas cuentas de titanio que se coloca alrededor del EEI mediante cirugía mínimamente invasiva. Este dispositivo permite que el esfínter se abra para permitir el paso del alimento mientras previene el reflujo. Estudios recientes han mostrado resultados prometedores con esta técnica, destacando su perfil de seguridad y su capacidad para preservar la fisiología normal del esófago (16).

En casos más complejos, como aquellos con hernias hiales grandes o recurrencias tras procedimientos previos, la reparación quirúrgica combinada con técnicas antirreflujo puede ser necesaria. La cirugía robótica también ha emergido como una herramienta valiosa en estos contextos, ofreciendo una mayor precisión y mejores resultados en términos de recuperación postoperatoria (16).

Es fundamental destacar que la selección adecuada de candidatos para estas intervenciones quirúrgicas es clave para el éxito terapéutico. Esto incluye una cuidadosa evaluación diagnóstica mediante pHmetría esofágica, manometría de alta resolución y estudios de imagen para confirmar la presencia de ERGE refractaria y descartar otras patologías que puedan simular sus síntomas (16).

Perspectivas en el uso de terapias biológicas y personalizadas para el reflujo refractario

La ERGE refractaria representa un desafío clínico significativo, especialmente en pacientes que no responden adecuadamente a los IBP, el estándar terapéutico actual. En este contexto, las terapias biológicas y personalizadas emergen como enfoques prometedores, con el potencial de transformar la atención y mejorar los resultados en esta población (17).

Las terapias biológicas, ampliamente utilizadas en enfermedades inflamatorias y autoinmunes, están comenzando a explorarse en el ámbito de la ERGE refractaria. Estas terapias se basan en la modulación específica del sistema inmunitario o en la neutralización de mediadores inflamatorios clave implicados en el daño esofágico. Por ejemplo, algunos estudios han investigado el uso de anticuerpos monoclonales dirigidos contra citocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) o la interleucina-6 (IL-6), que podrían desempeñar un papel en la perpetuación de la inflamación esofágica. Aunque los resultados preliminares son alentadores, se requieren ensayos clínicos más amplios y rigurosos para validar su eficacia y seguridad en esta indicación (17).

Por otro lado, la medicina personalizada está ganando terreno como una estrategia innovadora para abordar la heterogeneidad clínica y fisiopatológica de la ERGE refractaria. Este enfoque implica identificar subgrupos específicos de pacientes mediante biomarcadores genéticos, epigenéticos, proteómicos o microbiológicos, lo que permite diseñar tratamientos adaptados a las características individuales de cada paciente. Por ejemplo, la identificación de alteraciones

genéticas en los receptores de ácido o en las vías de señalización inflamatoria podría guiar el desarrollo de fármacos dirigidos específicamente a estas dianas moleculares (17).

Asimismo, el microbioma gástrico y esofágico ha emergido como un área de interés creciente. La disbiosis microbiana podría influir en la patogénesis y persistencia de los síntomas en la ERGE refractaria. En este sentido, las intervenciones que modulan el microbioma, como los probióticos o los trasplantes fecales, están siendo investigadas como posibles opciones terapéuticas (18).

A pesar del entusiasmo por estas estrategias, es importante destacar que su implementación enfrenta varios desafíos. Entre ellos se incluyen el alto costo de las terapias biológicas, la necesidad de infraestructura avanzada para la medicina personalizada y las limitaciones actuales en la identificación de biomarcadores validados. Además, la integración de estas terapias en la práctica clínica requerirá un enfoque multidisciplinario que involucre gastroenterólogos, inmunólogos, genetistas y otros especialistas (18).

CONCLUSIÓN

En conclusión, la enfermedad por reflujo gastroesofágico refractaria representa un desafío clínico significativo debido a su impacto en la calidad de vida y la limitada eficacia de las terapias convencionales en ciertos pacientes. Este artículo ha revisado las estrategias terapéuticas innovadoras que emergen como alternativas prometedoras, incluyendo enfoques farmacológicos avanzados, intervenciones endoscópicas y opciones quirúrgicas de última generación. La personalización del tratamiento, basada en una evaluación integral de los mecanismos subyacentes y las características individuales de cada paciente, se posiciona como un pilar fundamental para optimizar los resultados clínicos. Además, la integración de tecnologías diagnósticas más precisas y el desarrollo de terapias dirigidas ofrecen un panorama alentador en la gestión de esta condición compleja. Sin embargo, es imprescindible continuar con investigaciones rigurosas que evalúen la seguridad, eficacia y costo-efectividad de estas estrategias a largo plazo. Solo a través de un enfoque multidisciplinario y basado en la evidencia será posible avanzar hacia un manejo más efectivo de la enfermedad por reflujo gastroesofágico refractaria, mejorando así la calidad de vida de los pacientes que la padecen.

REFERENCIAS

1. Gyawali CP, Kahrilas PJ, Savarino E, et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut*. 2018;67(7):1351-1362. doi:10.1136/gutjnl-2017-314722
2. Naik RD, Meyers MH, Vaezi MF. Treatment of Refractory Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2020 Apr;16(4):196-205.
3. Sawada A, Sifrim D, Fujiwara Y. Esophageal Reflux Hypersensitivity: A Comprehensive Review. *Gut Liver*. 2023 Nov 15;17(6):831-842. doi: 10.5009/gnl220373.
4. Wang G, Zhu C, Yin J. Etiology and treatment options for refractory gastroesophageal reflux disease: A scope review. *Clinics (Sao Paulo)*. 2025 Jan-Dec;80:100763. doi: 10.1016/j.clinsp.2025.100763.
5. Randhawa MA, Khan SA, Naseer A, Baqai MT. Non-Pharmacological approach for the management of gastroesophageal reflux disease. *Pak J Med Sci*. 2024 Jan-Feb;40(3Part-II):549-551. doi: 10.12669/pjms.40.3.7291.
6. Scarpellini E, Ang D, Pauwels A, De Santis A, Vanuytsel T, Tack J. Management of refractory typical GERD symptoms. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016 May;13(5):281-94. doi: 10.1038/nrgastro.2016.50.
7. Ness-Jensen E, Hveem K, El-Serag H, Lagergren J. Lifestyle Intervention in Gastroesophageal Reflux Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016 Feb;14(2):175-82.e1-3. doi: 10.1016/j.cgh.2015.04.176.
8. Yadlapati R, Gyawali CP, Pandolfino JE; CGIT GERD Consensus Conference Participants. AGA Clinical Practice Update on the Personalized Approach to the Evaluation and Management of GERD: Expert Review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022 May;20(5):984-994.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2022.01.025.
9. Mermelstein J, Chait Mermelstein A, Chait MM. Proton pump inhibitor-refractory gastroesophageal reflux disease: challenges and solutions. *Clin Exp Gastroenterol*. 2018 Mar 21;11:119-134. doi: 10.2147/CEG.S121056.
10. Hungin APS, Molloy-Bland M, Scarpignato C. Revisiting Montreal: New Insights into Symptoms and Their Causes, and Implications for the Future of GERD. *Am J Gastroenterol*. 2019 Mar;114(3):414-421. doi: 10.1038/s41395-018-0287-1.
11. Katz PO, Dunbar KB, Schnoll-Sussman FH, Greer KB, Yadlapati R, Spechler SJ. ACG Clinical Guidelines: Updated Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol*. 2022;117(1):27-56. doi:10.14309/ajg.0000000000001538

12. Kang SJ, Jung HK, Tae CH, Kim SY, Lee KJ. On-demand Versus Continuous Maintenance Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease With Proton Pump Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Neurogastroenterol Motil.* 2022 Jan 30;28(1):5-14. doi: 10.5056/jnm21095.
13. Fass R, Cahn F, Scotti DJ, Gregory DA. Systematic review and meta-analysis of controlled and prospective cohort efficacy studies of endoscopic radiofrequency for treatment of gastroesophageal reflux disease. *Surg Endosc.* 2017 Dec;31(12):4865-4882. doi: 10.1007/s00464-017-5431-2.
14. Testoni PA, Testoni S, Distefano G, Mazzoleni G, Fanti L, Passaretti S. Transoral incisionless fundoplication with EsophyX for gastroesophageal reflux disease: clinical efficacy is maintained up to 10 years. *Endosc Int Open.* 2019 May;7(5):E647-E654. doi: 10.1055/a-0820-2297.
15. Bell R, Lipham J, Louie BE, Williams V, Luketich J, Hill M, et al. Magnetic Sphincter Augmentation Superior to Proton Pump Inhibitors for Regurgitation in a 1-Year Randomized Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020 Jul;18(8):1736-1743.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2019.08.056.
16. Raza MS, Sadiq M, Iqbal N, Sadiq N, Zafar M. Magnetic Sphincter Augmentation Versus Fundoplication in Non-obese Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) Patients: A Systematic Review of Patient-Reported Outcomes and Dysphagia. *Cureus.* 2025 Sep 30;17(9):e93599. doi: 10.7759/cureus.93599.
17. Hossa K, Małecka E. Advances in Gastroesophageal Reflux Disease Management: Exploring the Role of Potassium-Competitive Acid Blockers and Novel Therapies. *Pharmaceuticals (Basel).* 2025 May 9;18(5):699. doi: 10.3390/ph18050699.
18. Dellon ES, Liacouras CA, Molina J, Furuta GT, Spergel JM, et al. Updated International Consensus Diagnostic Criteria for Eosinophilic Esophagitis: Proceedings of the AGREE Conference. *Gastroenterology.* 2018 Oct;155(4):1022-1033.e10. doi: 10.1053/j.gastro.2018.07.009.