

José Manuel Vaquero Barrios^{1,2}, Javier Redel Montero^{1,2}, Francisco Santos Luna^{1,2}, Carlos Bujalance Cabrera¹, María del Sol Arenas de Larriva¹.

¹Unidad de Gestión Clínica de Neumología. ²Unidad de Gestión Clínica de Cirugía Torácica y Trasplante Pulmonar. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

INTRODUCCIÓN

A pesar de los avances científicos en los distintos ámbitos del trasplante pulmonar (TxP), sigue siendo el trasplante de órgano sólido con peor supervivencia a largo plazo. Esto es debido al desarrollo de rechazo crónico del injerto, con cambios histológicos de bronquiolitis obliterante (BO) que se manifiestan clínicamente con disnea y funcionalmente con caída en los flujos respiratorios. A este proceso se le conoce como síndrome de bronquiolitis obliterante (SBO). El SBO es la vía patogénica común de las distintas agresiones sufridas por el injerto pulmonar. Su desarrollo, sea precoz o tardío y su progresión se han asociado con un incremento del riesgo de muerte según el estadio alcanzado¹. En la mitad de los pacientes trasplantados pulmonares se evidencian cambios compatibles con SBO a los 5 años del trasplante² y la supervivencia a los 5 años de su diagnóstico es sólo del 30-40%.

El reflujo gastroesofágico (RGE) ha sido postulado como un mecanismo no inmunológico favorecedor del rechazo crónico del injerto. Dada su alta prevalencia en los pacientes candidatos a trasplante y el hecho de ser un factor de riesgo potencialmente modificable, en los últimos años ha crecido el interés científico por la asociación entre RGE y SBO³⁻⁷. Aunque establecer una relación causa-efecto es difícil, la evidencia acumulada en la literatura científica apoya el papel del RGE como factor primario o aditivo en el desarrollo de SBO. Con esta revisión pretendemos realizar una puesta al día de este tema desde un punto de vista práctico que sea aplicable a la actividad asistencial diaria.

PREVALENCIA DEL REFLUJO GASTROESOFÁGICO

En el TxP, el tratamiento del RGE se ha visto asociado a un aumento de la supervivencia y la mejoría funcional del injerto pulmonar, retrasando el desarrollo y la progresión del SBO^{8,9}. El RGE puede ser causa y/o consecuencia de la enfermedad respiratoria evolucionada y dado su impacto pronóstico postrasplante, el diagnóstico correcto y el tratamiento precoz debería tener, al menos teóricamente, un impacto positivo en la supervivencia postrasplante.

Para la identificación del RGE es fundamental conocer los factores de riesgo, la presencia de síntomas

compatibles y la idoneidad de los estudios diagnósticos.

1. Para la valoración correcta del reflujo es necesario considerar los **factores de riesgo** que pueden producirlo y aquellos que, una vez presente, pueden empeorarlo. Son factores de riesgo para reflujo aquellas circunstancias que se acompañan de un aumento de la presión abdominal (obesidad, embarazo a término y ascitis, entre otros) y las alteraciones anatómicas tipo hernia de hiato o funcionales como la gastroparesia o dismotilidad esofágica. *Per se*, algunas patologías se consideran como factores de riesgo independiente para RGE, entre otras la esclerodermia, la enfermedad mixta del tejido conectivo, la polimiositis, las bronconeumopatías evolucionadas, la apnea de sueño y el trasplante pulmonar. Entre las circunstancias que pueden empeorarlo se incluye el tabaco y alcohol, algunos alimentos como las comidas muy grasas, cítricos, picantes, chocolate, tomate y bebidas con cafeína y multitud de fármacos entre los que destacan varios de amplio uso en neumología como las teofilinas, corticoides, benzodiacepinas, anticolinérgicos, calcioantagonistas y broncodilatadores.
2. Aunque los **síntomas** clásicos de pirosis, regurgitación o quemazón retroesternal son fácilmente identificables, hasta en el 40% de los casos el RGE puede cursar sin ellos o con síntomas inespecíficos de pérdida de peso o malestar abdominal. Por otro lado, no existe una correlación entre síntomas evaluados por cuestionarios específicos y RGE demostrado ni la intensidad de éstos definidos por el score DeMeester¹⁰. Es importante identificar tanto su presencia y tiempo de aparición, su constitución (ácida o básica) y su alcance (distal o proximal con riesgo de aspiración). Por todo ello y por el amplio uso de fármacos antiácidos, probablemente las cifras de prevalencia recogidas en la literatura subestiman la realidad de la situación.
3. La **evaluación diagnóstica** del RGE es compleja y debe abordar todo el espectro patogénico de la enfermedad, identificando los factores de riesgo implicados y su repercusión en forma de microaspiraciones, esofagitis o empeoramiento de la enfermedad neumológica de base. Este tema se abordará más adelante.

Recibido: 2 de diciembre de 2010. Aceptado: 21 de junio de 2011.

José Manuel Vaquero Barrios
vaquerosenior@gmail.com

La prevalencia de RGE entre los pacientes en lista de espera para TxP supera el 60%^{6,8,10,11}, siendo más alta en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática¹⁰⁻¹², lo cual puede reflejar el papel patogénico del RGE. En un estudio muy reciente, el 76% de los candidatos a TxP tenían disfunción peristáltica en el esófago, el 25% tenían un tiempo prolongado de contacto del material ácido con el esófago proximal mientras que el tiempo de exposición ácida en esófago distal fue patológico en el 36% de los pacientes. Estas anomalías eran más prevalentes en pacientes diagnosticados de fibrosis pulmonar y suponían un claro factor de riesgo para complicaciones post-trasplante¹³. Parece lógico pensar que la incidencia de RGE debería aumentar tras el trasplante, simplemente por el sumatorio de factores de riesgo, aunque no hay estudios de cohortes que así lo confirmen. En la literatura se recogen prevalencias por encima del 65% en la población sometida a TxP^{14,15}, siendo más prevalente en el trasplante bipulmonar y en el retrasplante que en el trasplante unipulmonar según se refleja en un reciente estudio⁶.

ASOCIACIÓN REFLUJO GASTROESOFÁGICO Y TRASPLANTE PULMONAR

Aunque sus mecanismos patogénicos no han sido claramente definidos en humanos, sí han sido estudiados en modelos animales. En un modelo de ratas sometidas a TxP, la instilación de contenido gástrico en los pulmones provocó cambios histopatológicos similares a bronquiolitis obliterante¹⁶.

De forma similar, en pequeñas series de casos de pacientes con fibrosis pulmonar se ha identificado que la corrección quirúrgica del RGE permite estabilizar la enfermedad, sugiriendo que el RGE es un *trigger* en su patogenia^{17,18}.

De forma resumida se puede decir que el reflujo provoca un daño en la integridad y la función del epitelio alveolar (incluyendo mecanismos de defensas locales y el surfactante), lo cual altera el funcionamiento de los macrófagos alveolares y provoca una respuesta inflamatoria y aloimmune en la vía aérea. Todo ello pone en marcha un proceso inflamatorio y fibrótico que culmina con el remodelado de la vía aérea hacia la BO^{4,5,19}. Se conoce que la exposición del epitelio pulmonar a los ácidos biliares y tripsina produce cambios histológicos de BO pero se desconocen los mediadores que lo llevan a cabo. El reclutamiento de linfocitos citotóxicos CD8 tras la microaspiración de contenido gástrico puede ser el nexo de unión que defina la cascada patogénica²⁰. Esta cascada patogénica se ve favorecida por la abolición del reflejo tusígeno y el deterioro del aclaramiento mucociliar que el propio trasplante genera, permitiendo un contacto más prolongado del material aspirado con la mucosa respiratoria. Los mecanismos patogénicos en la interacción del reflujo gastroesofágico con el pulmón están reflejados en la figura 1.

Puede decirse que la asociación entre RGE y TxP funciona como un mecanismo de retroalimentación o *feed-back*. El RGE puede participar en la

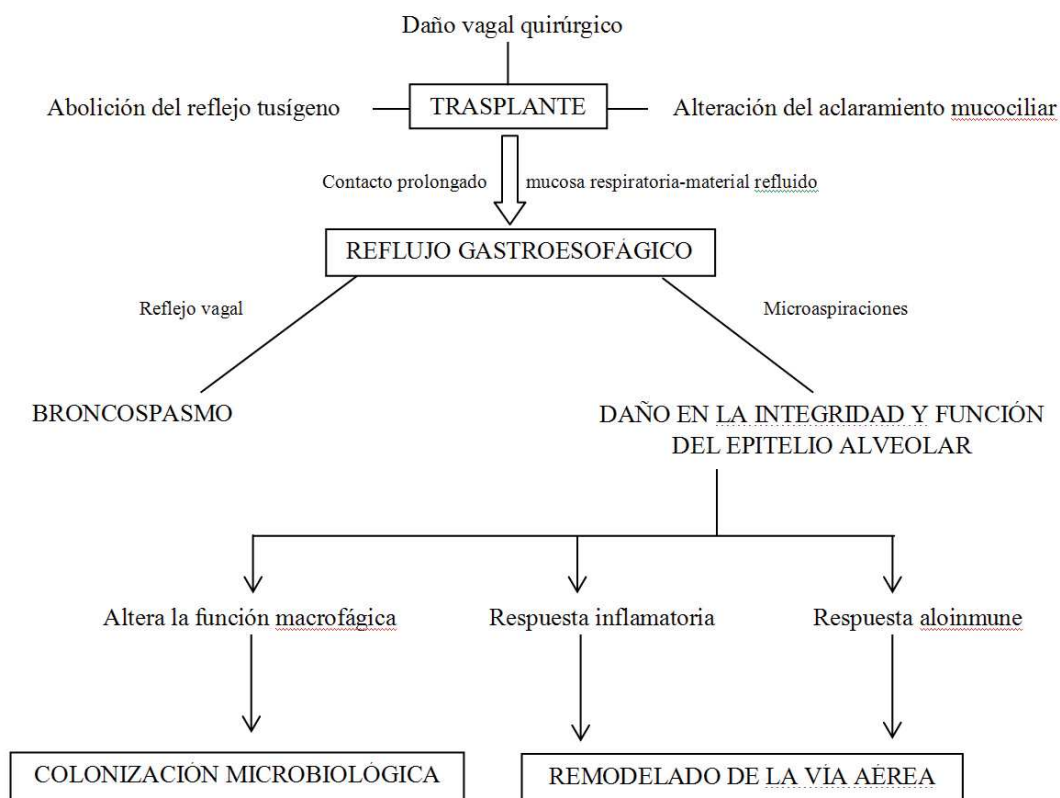


Figura 1. Mecanismos patogénicos en la interacción del reflujo gastroesofágico con el pulmón.

CRIBADO DEL REFLUJO GASTROESOFÁGICO

El mayor obstáculo que dificulta la valoración del impacto del RGE sobre el pulmón es la ausencia de un protocolo de estudio claramente definido y universalmente aceptado²¹. En su valoración global, es necesario evaluar la presencia de alteraciones en la motilidad esofágica y el vaciamiento gástrico, la medición del pH del reflujo, su alcance y secuelas y la detección de biomarcadores de aspiración en lavado broncoalveolar (BAL). En la tabla 1 están recogidas las distintas posibilidades diagnósticas y los parámetros que valoran.

Tabla 1. Complejidad en el estudio diagnóstico del reflujo gastroesofágico

<i>Método</i>	<i>Utilidad</i>
Manometría esofágica multicanal	Valoración de la motilidad esofágica proximal y distal
Impedancia dual multicanal	Detección del pH del reflujo (ácido o base) y su alcance (proximal y/o distal)
Lavado broncoalveolar	Detección de biomarcadores de aspiración
Tránsito baritado	Valoración de defectos anatómicos
Endoscopia digestiva alta	Detección de esófago de Barret
Escintigrafía dinámica	Valoración del vaciamiento gástrico

1. La presencia de anomalías en la motilidad esofágica (AME) está asociada con un retraso en el aclaramiento del bolo alimentario y del material ácido del esófago como un contribuyente del RGE. Las AME son los trastornos motores más frecuentes en pacientes con síntomas respiratorios²². Están presentes hasta en el 41% de los pacientes con tos crónica y en el 53% de los pacientes con asma y su presencia probablemente se asocie a empeoramiento de los síntomas respiratorios²². El mejor método para valorar las AME es la manometría dual de alta resolución, la cual define la dinámica esofágica tanto a nivel distal como proximal. Los modernos manómetros de alta resolución tienen 36 transductores circunferenciales de presión, espaciados cada centímetro e identifican presiones desde 0 hasta 300 mmHg. Para su colocación, el paciente debe tener un tiempo de ayuno superior a 8 horas y, al menos 8 días antes, debe haberse suspendido toda medicación que potencialmente pudiera afectar a la motilidad esofágica. Con ello se permite medir y grabar las presiones de forma simultánea en el esfínter esofágico inferior y superior así como en el cuerpo del esófago, inicialmente en reposo y después tras la toma de agua.
2. El mejor método para valorar el retraso en el vaciamiento gástrico es la escintigrafía dinámica por técnicas de medicina nuclear, con la obtención de imágenes tras la toma de ovoalbúmina marcada con tecnecio^{99m} sulfuro coloidal. Se consideró que el vaciamiento gástrico es patológico cuando menos del 30% del contraste fue lavado al intestino en los 90 minutos posteriores a la toma.
3. Para la detección del pH del reflujo y su alcance, el mejor método diagnóstico es la impedanciometría dual multicanal. Para ello se colocan 2 sensores esofágicos, uno a 5 cm y otro a 20 cm por encima del esfínter esofágico inferior y se hace una monitorización continua durante 24 horas. Con ello se calcula el score de DeMeester, el cual viene definido por el porcentaje de tiempo total, en supino y erguido con pH menor de 4, el número de eventos de reflujo mayor de 5 minutos y el evento de mayor duración y, finalmente, el número de episodios de reflujo del total del registro. Previamente se han debido suspender los fármacos antisecretores durante un tiempo prudencial que, generalmente, supera los siete días. Se considera que el reflujo distal provoca síntomas de broncoconstricción por activación de un reflejo vagal mientras que el proximal es un marcador subrogado de riesgo de microaspiración. En muchos estudios, el reflujo se detecta y cuantifica sólo por manometría esofágica y con sonda dual de impedancia para la detección del reflujo ácido, pero hasta un tercio de los eventos de reflujo no son ácidos o lo son débilmente, tanto en sujetos normales como en pacientes con enfermedad por RGE^{5,23}. El tratamiento con fármacos antiácidos o antisecretores, ampliamente utilizados en pacientes con enfermedades y terapias crónicas, contribuye a amortiguar la acidez del contenido gástrico pero no modifica significativamente el número de eventos de reflujo ni el riesgo de aspiración²⁴.
4. Hoy día se ha visto que este reflujo no ácido y la detección de biomarcadores de aspiración (ácidos biliares y pepsina en BAL) parecen tener un impacto pronóstico negativo en el TxP²⁴⁻³⁰. De hecho, la detección de niveles aumentados de ácidos biliares en BAL, con un punto de corte 8 $\mu\text{mol/L}$, se ha asociado a un aumento del riesgo de SBO, sobre todo de inicio precoz^{2,24,26,27,30} y de colonización de la vía aérea por patógenos resistentes como *Pseudomonas aeruginosa*²⁹. Por el contrario, la elevación de pepsina se ha asociado al rechazo celular agudo pero no se ha encontrado relación directa con el SBO estable²⁸ o la colonización bacteriana²⁹. Un trabajo reciente publica que la *odds ratio* para SBO en pacientes con reflujo no ácido es de 2.6 veces, alcanzando valores de 3.6 cuando se tienen en cuenta además los episodios de rechazo agudo del injerto²⁴. Como ya se comentó previamente, el mecanismo efector

lesivo del daño epitelial parece estar mediado por linfocitos activados CD8. La detección de este biomarcador en BAL parece estar asociada con el rechazo agudo del injerto. De hecho, en los pacientes trasplantados de pulmón con corrección precoz del RGE por funduplicatura disminuye este mediador, lo cual podría tener impacto en el desarrollo futuro de bronquiolitis obliterante aunque aún no se ha podido demostrar una correlación con la pérdida funcional espirométrica²⁰.

La necesidad de técnicas invasivas para la categorización del RGE y la complejidad o falta de disponibilidad y estandarización de las mismas explica la ausencia de homogeneidad en las poblaciones a estudio y la dificultad en el establecimiento de un protocolo diagnóstico que sea asumido por toda la comunidad científica.

POSIBILIDADES TERAPÉUTICAS

Dada la complejidad de la enfermedad por RGE en la población trasplantada o subsidiaria de TxP, se han definido varias estrategias que se diferencian tanto en las terapias aplicadas como en su momento de indicación.

1. Tratamiento farmacológico

a. Los *inhibidores de la bomba de protones* son fármacos ampliamente usados antes y después del TxP, sin embargo, no previenen el reflujo, no actúan sobre el reflujo no ácido e incrementan el riesgo de aspiración y colonización bacteriana al alcalinizar el pH intragástrico^{5,24}. De hecho, algunos autores muestran que estos fármacos incrementan el reflujo no ácido y los niveles de pepsina y ácidos biliares en la vía aérea del paciente trasplantado, lo que refleja una aspiración silente que puede favorecer el rechazo agudo y crónico del injerto²⁷.

b. Son bien conocidos los efectos positivos de la *azitromicina* en pacientes que desarrollan SBO. Entre sus beneficios potenciales, junto a la actividad antibacteriana e inmunomoduladora, pudiera estar el efecto procinético, al disminuir en parte el perjuicio que supone el RGE. Un reciente estudio estratificó los pacientes sometidos a TxP según la toma o no de azitromicina y valoró el impacto sobre el RGE. En el grupo de azitromicina había menos episodios de RGE, menor cantidad de RGE proximal, menor exposición ácida en esófago y niveles más bajos de ácidos biliares en el BAL³¹.

2. *Terapias endoluminales antirreflujo*. La diana de estas técnicas endoscópicas es mejorar la función del EEI preservando la unión esófago-gástrica, lo cual podría permitir en un futuro la realización de una técnica quirúrgica. Entre estas técnicas

endoscópicas se incluyen la termoablación de la capa mucosa del esófago a la altura del EEI, las técnicas de sutura o plicatura del esfínter y la inyección o implantación de biopolímeros inertes en la capa muscular del esófago. El objetivo final será hacer competente un esfínter incompetente. Una revisión sistemática reciente sobre la utilidad de estos procedimientos como una opción terapéutica para el RGE concluye que, hasta el momento, hay un grado de evidencia insuficiente para determinar la seguridad y eficacia de los tratamientos endoscópicos, sobre todo a largo plazo³². Además, no existe experiencia sobre resultados en pacientes con TxP y dada la morbi-mortalidad del procedimiento y el hecho de que posiblemente no prevengan la aspiración, son modalidades terapéuticas no aplicables en este grupo poblacional.

3. *Cirugía antirreflujo*. El tratamiento quirúrgico del RGE se ha visto asociado a un aumento de la supervivencia del paciente y la función del injerto por el retraso en el desarrollo y la progresión del SBO^{3,8,9}. Aunque existen ventajas potenciales en su indicación en el periodo pretrasplante³³ (mejoría, estabilización o enlentecimiento del deterioro funcional de la enfermedad de base) también han de asumirse más riesgos en este periodo. Las ventajas e inconvenientes de esta opción terapéutica y de su momento de realización están recogidas en la tabla 2. En el año 2000 se publicó por primera vez la eficacia de la funduplicatura en la mejoría de la función pulmonar de un paciente con fibrosis quística sometido a ret trasplante pulmonar³⁴. Desde entonces, los estudios publicados a este respecto son retrospectivos, no randomizados, con pocos pacientes y de corta duración, pero concluyen que la funduplicatura laparoscópica estándar (técnica de Nissen) en las primeras semanas tras la recuperación del trasplante aumenta el periodo libre de SBO y, probablemente, la supervivencia de los pacientes^{8,9,35}. En este sentido, Cantu y col hicieron un análisis retrospectivo de su serie de pacientes y los dividieron en 4 grupos: aquellos sin historia de reflujo, los que tenían reflujo confirmado, pacientes con reflujo y corrección quirúrgica precoz (menor de 90 días) o tardía. La supervivencia actuarial y el periodo libre de BOS al año y a los 3 años fue del 100% en el grupo del reflujo y corrección precoz. En el grupo de reflujo no corregido, la supervivencia fue del 92% al año y 72% a los 3 años mientras que la ausencia de SBO fue del 90% al año y 60% a los 3 años. Aunque estos datos son muy interesantes, necesitan ser confirmados por estudios multicéntricos randomizados que demuestren la eficacia de la funduplicatura comparada con el tratamiento farmacológico de supresión ácida. Estos estudios ya están en marcha.

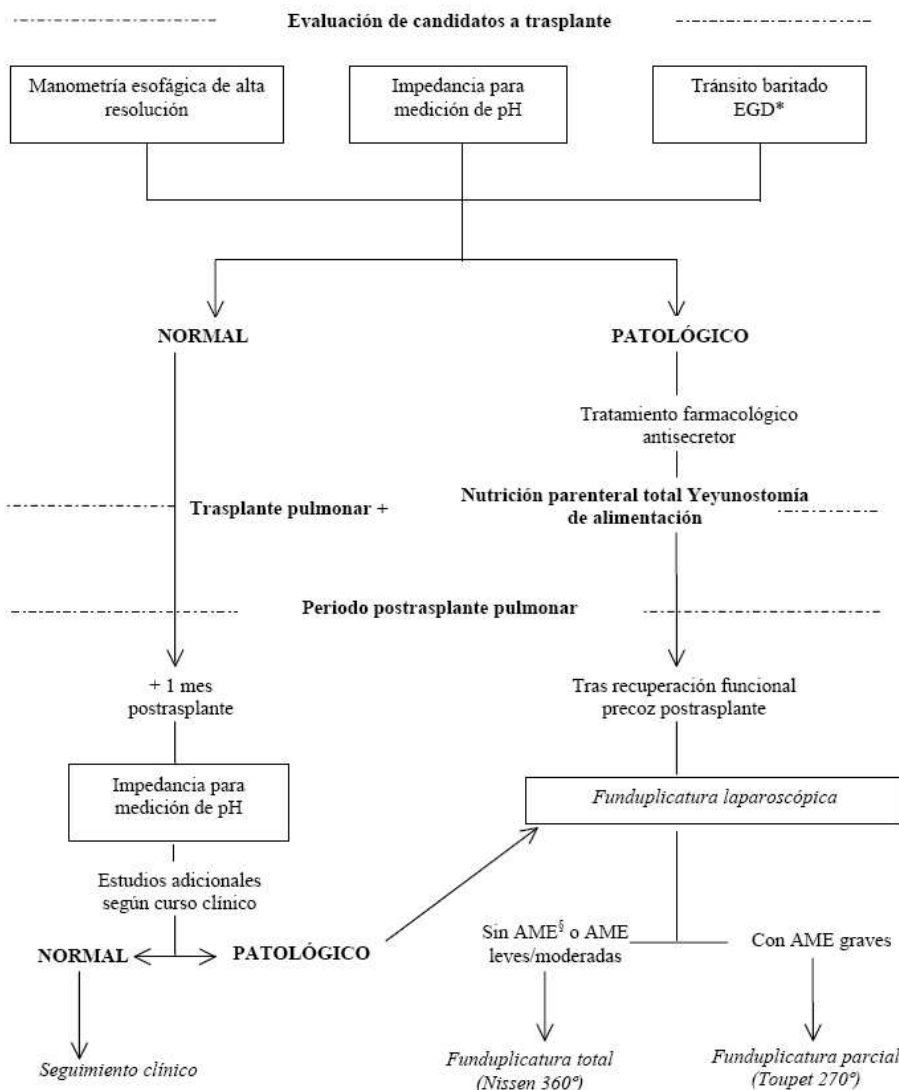
Tabla 2. Ventajas e inconvenientes en el tiempo de realización de la funduplicatura

	Fundupl* preTxP [§]	PosTxP* precoz	PosTxP tardío
Ventajas	<ul style="list-style-type: none"> • Protección inmediata frente al BOS[†] • Evita microaspiración • Mejora la pendiente de la pérdida funcional 	<ul style="list-style-type: none"> • Prevención del BOS (mayor tiempo libre de BOS) • Posibles beneficios en supervivencia 	<ul style="list-style-type: none"> • Estabiliza el FEV₁[‡] • Enlentecimiento de la pérdida funcional
Inconvenientes	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de morbilidad y mortalidad 		<ul style="list-style-type: none"> • No mejora la función pulmonar

* Fundupl: funduplicatura. † preTxP: periodo pretrasplante pulmonar. ‡ PosTxP: periodo posttrasplante pulmonar. † BOS: síndrome de bronquiolitis obliterante. ‡ FEV1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

El tipo de técnica quirúrgica a realizar también está en discusión. Por supuesto, la cirugía antirreflujo debe ir asociada a la corrección de defectos anatómicos, como la hernia de hiato, si coexisten ambos procesos. Es más discutible la técnica quirúrgica a realizar en el contexto de AME y RGE. En población no trasplantada se ha demostrado que la presencia de AME no modifica el tipo de funduplicatura a realizar³⁶⁻³⁸. En la Universidad de Duke, a los pacientes con AME graves se les realiza una funduplicatura parcial (técnica de Toupet de 270°)⁷, mientras que pacientes aperistálticos suelen ser rechazados como candidatos a trasplante.

Con todo ello se deduce que no existe una estandarización universalmente aceptada en la indicación de la cirugía, el tipo y el momento de su realización³⁹ aunque la mayoría de los grupos reconocen los beneficios de un intervencionismo precoz.



* EGD: tránsito esófago-gastro-duodenal
 § AME: anomalías de la motilidad esofágica
 Basado en la referencia bibliográfica nº 7

Figura 3. Protocolo de diagnóstico y tratamiento del reflujo en el trasplante pulmonar.

PROTOCOLO DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO DEL REFLUJO EN EL TRASPLANTE PULMONAR

Debido a la ausencia de evidencias en humanos sobre la interrelación entre RGE y pulmón, la falta de disponibilidad y/o experiencia en las distintas técnicas diagnósticas, la no estandarización o validación de los biomarcadores y la necesidad de procesos invasivos, hacen que no exista un protocolo de estudio aceptado por la mayoría de los grupos de trasplante. En lo que si hay una conjunción de posturas es en las posibilidades terapéuticas disponibles hoy día. Tras esta revisión clínica, nos parece bastante acertado el protocolo diagnóstico y terapéutico propuesto por el grupo de la universidad de Duke⁷, USA, el cual queda recogido en la figura 3.

BIBLIOGRAFÍA

1. Burton CM, Carlsen J, Mortensen J, Andersen CB, Milman N, Iversen M. Long-term survival after lung transplantation depends on development and severity of bronchiolitis obliterans syndrome. *J Heart Lung Transplant* 2007; 26:681-6.
2. Hertz MI, Aurora P, Christie JD, Dobbels F, Edwards LB, Kirk R, et al. Scientific registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: introduction to the 2010 annual reports. *J Heart Lung Transplant* 2010; 29:1083-141.
3. D'Ovidio F, Keshavjee S. Gastroesophageal reflux and lung transplantation. *Dis Esophagus* 2006; 19:315-20.
4. Mohammed A, Neujahr DC. Gastroesophageal reflux disease and graft failure after lung transplantation. *Transplant Rev* 2010; 24:99-103.
5. Robertson AGN, Ward C, Pearson JP, Corris PA, Dark JH, Griffin M. Lung transplantation, gastroesophageal reflux, and fundoplication. *Ann Thorac Surg* 2010; 89:653-60.
6. Davis CS, Shankaran V, Kovacs EJ, Gagermeier J, Dilling D, Alex CG et al. Gastroesophageal reflux disease after lung transplantation: pathophysiology and implications for treatment. *Surgery* 2010; 148:733-44.
7. Castor JM, Wood RK, Muir AJ, Palmer SM, Shimpi RA. Gastroesophageal reflux and altered motility in lung transplant rejection. *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22:841-50.
8. Cantu E, Appel JZ III, Hartwig MG, Woreta H, Green C, Messier R, et al. Early fundoplication prevents chronic allograft dysfunction in patients with gastroesophageal reflux disease. *Ann Thorac Surg* 2004; 78:1142-51.
9. Burton PR, Button B, Brown W, Lee M, Roberts S, Hassen S et al. Medium-term outcome of fundoplication after lung transplantation. *Dis Esophagus* 2009; 22:642-8.

CONCLUSIONES

El reflujo gastroesofágico es una patología implicada en la patogenia de algunas enfermedades respiratorias, muchas de las cuales pueden beneficiarse de un trasplante pulmonar. Su control podría mejorar la historia natural de la enfermedad, retrasando o evitando la necesidad del trasplante y, una vez indicado, mejorar la supervivencia esperable con el mismo. La complejidad en el abordaje diagnóstico de todo el espectro patogénico del reflujo no ha permitido establecer un protocolo diagnóstico universalmente aceptado. Su tratamiento adecuado con la funduplicatura laparoscópica puede tener un impacto pronóstico muy relevante en términos de supervivencia, pero queda aún por definir qué pacientes y en qué momento pueden beneficiarse de la misma.

10. Sweet MP, Herbella FAM, Leard L, Hoopes C, Golden J, Hays S et al. The prevalence of distal and proximal gastroesophageal reflux in patients awaiting lung transplantation. *Ann Surg* 2006; 244:491-7.
11. D'Ovidio F, Singer LG, Hadjiliadis D, Pierre A, Waddell TK, de Perrot M, et al. Prevalence of gastroesophageal reflux in end-stage lung disease candidates for lung transplant. *Ann Thorac Surg* 2005; 80:1254-61.
12. Raghu G, Fredenberger TD, Yang S, Curtis JR, Spada C, Hayes J et al. High prevalence of abnormal acid gastroesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2006; 27:136-42.
13. Basseri B, Conklin JL, Pimentel M, Tabrizi R, Phillips EH, Simsir SA et al. Esophageal motor dysfunction and gastroesophageal reflux are prevalent in lung transplant candidates. *Ann Thorac Surg* 2010; 90:1630-6.
14. Young LR, Hadjiliadis D, Davis RD, Palmer SM. Lung transplantation exacerbates gastroesophageal reflux disease. *Chest* 2003; 124:1689-93.
15. Hadjiliadis D, Davis RD, Steele MP, Messier RH, Lau CL, Eubanks SS, et al. Gastroesophageal reflux disease in lung transplant recipients. *Clin Transplant* 2003; 17:363-8.
16. Li B, Hartwig MG, Appel JZ, Bush EL, Balsara KR, Collins BH et al. Chronic aspiration of gastric fluid induces the development of obliterative bronchiolitis in rat lung transplant. *Am J Transplant* 2008; 8:1614-21.
17. Raghu G, Yang ST, Spada C, Hayes J, Pellegrini CA. Sole treatment of acid gastroesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis: a case series. *Chest* 2006; 129:794-800.
18. Linden PA, Gilbert RJ, Yeap BY, Boyle K, Deykin A, Jaklitsch MT et al. Laparoscopic fundoplication in patients with end-stage lung disease awaiting transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 131:438-46.

19. Bobabilla JL, Jankowska-Gan E, Xu O, Haynes LD, Munoz A, Meyer K et al. Reflux-induced collagen type V sensitization-potential mediator of bronchiolitis obliterans syndrome. *Chest* 2010; 138:363-70.
20. Neujahr DC, Mohammed A, Ulukpo O, Force SD, Ramirez AM, Pelaez A et al. Surgical correction of gastroesophageal reflux in lung transplant patients is associated with decreased effector CD8 cells in lung lavages. A case series. *Chest* 2010; 138:937-43.
21. Sweet MP, Patti MG, Hoopes C, Hays SR, Golden JA. Gastro-esophageal reflux and aspiration in patients with advanced lung disease. *Thorax* 2009; 64:167-73.
22. 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; 94:1464-7.
23. Wise JL, Murray JA. Utilising multichannel intraluminal impedance for diagnosing GERD: a review. *Dis Esophagus* 2007; 20:83-8.
24. King BJ, Iyer H, Leidi AA, Carby MR. Gastroesophageal reflux in bronchiolitis obliterans syndrome: a new perspective. *J Heart Lung Transplant* 2009; 28:870-5.
25. Blondeau K, Mertens V, Vanaudenaerde BA, Verleden GM, Van Raemdonck DE, Sifrim D et al. Nocturnal weakly acidic reflux promotes aspiration of bile acids in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2009; 28:141-8.
26. D'Ovidio F, Mura M, Tsang M, Waddell TK, Hutcheon MA, Singer LG et al. Bile acid aspiration and the development of bronchiolitis obliterans after lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129:1144-52.
27. Blondeau K, Mertens V, Vanaudenaerde BA, Verleden GM, Van Raemdonck DE, Sifrim D, et al. Gastro-esophageal reflux and gastric aspiration in lung transplant patients with or without chronic rejection. *Eur Respir J* 2008; 31:707-13.
28. Stovold R, Forrest IA, Corris PA, Murphy DM, Smith JA, Decalmer S et al. Pepsin, a biomarker of gastric aspiration in lung allografts: a putative association with rejection. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175:1298-303.
29. Vos R, Blondeau K, Vanaudenaerde BM, Mertens V, Van Raemdonck DE, Sifrim D et al. Airway colonization and gastric aspiration after lung transplantation: do birds of a feather flock together? *J Heart Lung Transplant* 2008; 27:843-9.
30. D'Ovidio F, Mura M, Ridsdalea R, Takahashi H, Waddell TK, Hutcheon M, et al. The effect of reflux and bile acid aspiration on the lung allograft and its surfactant and innate immunity molecules SP-A and SP-D. *Am J Transplant* 2006; 6:1930-8.
31. Mertens V, Blondeau K, Pauwels A, Farre R, Vanaudenaerde B, Vos R, et al. Azithromycin reduces gastroesophageal reflux and aspiration in lung transplant recipients. *Dig Dis Sci* 2009; 54:972-9.
32. Chen D, Barber C, McLoughlin P, Thavaneswaran P, Jamieson GG, Maddern GJ. Systematic review of endoscopic treatments for gastro-oesophageal reflux disease. *Br J Surg* 2009; 96:128-36.
33. Linden PA, Gilbert RJ, Yeap BY, Boyle K, Deykin A, Jaklitsch MT et al. Laparoscopic fundoplication in patients with end-stage lung disease awaiting transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 131: 438-46.
34. Palmer SM, Miralles AP, Howell DN, Brazer SR, Tapson VF, Davis RD. Gastroesophageal reflux as a reversible cause of allograft dysfunction after lung transplantation. *Chest* 2000; 118:1214-7.
35. Davis RD Jr., Lau CL, Eubanks S, Messier RH, Hadjiliadis D, Steele MP, Palmer SM. Improved lung allograft function after fundoplication in patients with gastroesophageal reflux disease undergoing lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125:533-42.
36. Booth MI, Stratford J, Jones L, Dehn TC. Randomized clinical trial of laparoscopic total (Nissen) versus posterior partial (Toupet) fundoplication for gastroesophageal reflux disease based on preoperative oesophageal manometry. *Br J Surg* 2008; 95:57-63.
37. Robertson AG, Dunn LJ, Shenfine J, Karat D, Griffin SM Randomized clinical trial of laparoscopic total (Nissen) versus posterior partial (Toupet) fundoplication for gastroesophageal reflux disease based on preoperative oesophageal manometry (*Br J Surg* 2008; 95: 57-63). *Br J Surg* 2008;95:799. author reply 799-800.
38. Strate U, Emmermann A, Fibbe C, Layer P, Zornig C. Laparoscopic fundoplication: Nissen versus Toupet two-year outcome of a prospective randomized study of 200 patients regarding preoperative esophageal motility. *Surg Endosc* 2008; 22: 21-30..
39. Robertson AGN, Shenfine J, Ward C, Pearson JP, Dark JH, Corris PA et al. A call for standardization of antireflux surgery in the lung transplantation population. *Transplantation* 2009; 87:1112-4..

