



ELSEVIER



REVISTA DE  
GASTROENTEROLOGÍA  
DE MÉXICO

www.elsevier.es



■ Tracto digestivo proximal I

## Enfermedad por reflujo gastroesofágico: síndromes extraesofágicos

Francisco M. Huerta Iga

Hospital Ángeles. Torreón, Coahuila.

Desde la publicación del consenso global de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), también conocido como consenso de Montreal,<sup>1</sup> se ha aceptado ampliamente que existen síndromes clínicos no esofágicos que se relacionan directamente con la ERGE. Sin embargo, la falta de eficacia de los inhibidores de la bomba de protones (IBP) para controlar estos síntomas y el elevado porcentaje (60%) de los pacientes que no reaccionan (que al valorarse mediante impedancia eléctrica intraluminal no muestran ninguna relación entre el reflujo ácido, el reflujo no ácido y el reflujo débilmente ácido<sup>2</sup> y la presencia de estos síntomas) han cambiado este concepto generalizado y dejan ver la posibilidad de otras causas hasta ahora no consideradas.

■ Epidemiología

Se presentó un trabajo<sup>3</sup> en el que se investigó la relación entre el índice de masa corporal (IMC) y la exposición ácida en el esófago de personas con ERGE típica, en comparación con personas con manifestaciones extraesofágicas. Se estudió a un total de 365 pacientes con edad promedio de 53 años, en su mayoría mujeres (73%). El 80% de estos sujetos presentó manifestaciones extraesofágicas y el 20% manifestaciones esofágicas típicas. En todos se calculó el IMC y se realizó un registro del pH esofágico durante 48 horas. El IMC promedio de ambos grupos fue de 28. En los dos grupos la exposición ácida en el esófago se incrementó en grado significativo ( $p = 0.004$ ) con el aumento del IMC, sobre todo entre los valores de 23 y 30, con un incremento mínimo al rebasar este último. Los

autores concluyeron que el IMC se vincula significativamente con la exposición ácida en el esófago en los pacientes con manifestaciones extraesofágicas y que el aumento de esta exposición no muestra una tendencia lineal, si bien es más evidente cuando el IMC se encuentra entre 23 y 30.

En otro estudio,<sup>4</sup> cuyos objetivos fueron investigar en forma prospectiva el perfil de pH esofágico en un grupo de pacientes con manifestaciones extraesofágicas y determinar si la falta de síntomas típicos en su valoración inicial podría considerarse un marcador de ausencia de ERGE, se incluyó a un total de 296 pacientes, casi todos mujeres (75%), con presencia de síntomas típicos en 23% de ellos y manifestaciones extraesofágicas en el restante 77%. Las manifestaciones extraesofágicas más comunes fueron tos (38%), dolor torácico (30%), disfonía (22%), asma (5%) y escurrimiento nasal posterior (5%). De todos los pacientes se obtuvo registro del pH esofágico en 48 horas con el sistema BRAVO®. En los resultados se observó que 216 sujetos (73%) tuvieron una exposición ácida anormal en el esófago, 38% en posición de pie, 18% en decúbito supino y 44% en ambas posiciones. La prevalencia de exposición ácida anormal en el esófago fue similar en pacientes con pirosis y regurgitaciones como síntomas principales (65%) y en aquellos con síntomas extraesofágicos con (54%) o sin (68%) pirosis y regurgitaciones concomitantes ( $p = 0.3$ ). Los autores concluyeron que la exposición ácida anormal en el esófago ocurre en 73% de los pacientes con manifestaciones extraesofágicas, sobre todo en la posición de pie, y que debe revisarse el concepto tan aceptado de que los pacientes con manifestaciones extraesofágicas

sin síntomas típicos tienen poca probabilidad de desarrollar ERGE.

### ■ Fisiopatología

Por lo regular se acepta que la dilatación de los espacios intercelulares (DEI) es un marcador sensible de la ERGE común. Sin embargo, no existen datos similares referentes al epitelio laríngeo en personas con sospecha de ERGE. Se presentó un trabajo<sup>5</sup> cuyos objetivos fueron determinar si los cambios histológicos en los epitelios de pacientes con ERGE, laringitis y sujetos controles podían diferenciarlos entre sí, además de identificar a los individuos que pueden responder al uso de IBP. Se incluyó a 51 pacientes distribuidos en tres grupos: controles ( $n = 15$ ), pacientes con ERGE confirmada, ya sea por esofagitis o exposición anormal al ácido demostrada por medición del pH ( $n = 19$ ) y personas con signos de laringitis crónica ( $n = 17$ ). Todos se sometieron a una endoscopia superior con toma de dos biopsias 5 cm por arriba de la unión escamocolumnar y dos biopsias por debajo del cricofaríngeo. Todas las biopsias se revisaron con técnica de hematoxilina y eosina y microscopia electrónica. Los pacientes con ERGE tuvieron significativamente ( $p = 0.03$ ) mayor inflamación en el análisis histológico con la escala de Chadwick respecto de los otros dos grupos. La misma escala de valoración no demostró diferencia en las biopsias laríngeas de los tres grupos estudiados ( $p = 0.70$ ). La microscopia electrónica tampoco demostró diferencias significativas entre todos los grupos y áreas anatómicas estudiadas. Los autores señalaron que no hay diferencia en los espacios intercelulares del tejido laríngeo o esofágico de los distintos grupos de pacientes e incluso objetan el valor de la DEI en sujetos con ERGE. Sin embargo, en otro estudio<sup>6</sup> en el que también se realizaron mediciones de los espacios intercelulares del epitelio esofágico con microscopia electrónica, pero en pacientes con asma bronquial, los autores concluyeron que la DEI ocurre en personas con ERGE y asma bronquial con relevancia estadística al compararse con los controles.

Otro interesante trabajo<sup>7</sup> tuvo como objetivos principales determinar la prevalencia de aspiración de jugo gástrico al árbol bronquial en pacientes con tos crónica y la reacción inflamatoria del epitelio bronquial encontrada en estos individuos al suprimir el ácido. Se incluyó a 22 pacientes con

tos crónica y pirosis que respondía al uso de IBP. Todos los sujetos se sometieron a broncoscopia, lavado bronquial y biopsias del pulmón derecho. El lavado se envió a citología y determinación de pepsina A y las biopsias a revisión con hematoxilina y eosina y determinación cuantitativa del factor de necrosis tumoral alfa ( $\text{TNF}\alpha$ ). Después de estos estudios, los pacientes se aleatorizaron para recibir lansoprazol (30 mg dos veces al día) o placebo durante ocho semanas. Al terminar el tratamiento se repitieron todos los estudios. En las broncoscopias iniciales se demostró pepsina A en el aspirado de cuatro de 22 pacientes (18.2%); sin embargo, la inflamación y la fibrosis encontradas en las biopsias de estos mismos pacientes no se correlacionaron de forma adecuada. Después del tratamiento se demostró pepsina A en el aspirado de cuatro de 17 pacientes (23.5%). Dos de estos cuatro sujetos no tuvieron evidencia de aspiración bronquial de ácido en la primera broncoscopia. Aunque no se demostró relevancia estadística, los niveles de  $\text{TNF}\alpha$  estuvieron aumentados en los pacientes del grupo placebo. Los autores concluyeron que la aspiración de contenido gástrico a los bronquios ocurre en forma intermitente en algunos individuos con tos crónica, pero que este aspirado parece no influir en la inflamación o la fibrosis encontrada en las biopsias del epitelio bronquial estudiado. La supresión ácida parece mantener estables los niveles de  $\text{TNF}\alpha$ .

### ■ Diagnóstico

En cuanto al diagnóstico, se presentó un trabajo asiático<sup>8</sup> cuyos objetivos fueron valorar la utilidad de la impedancia eléctrica intraluminal con pH (pH-IEI) para el estudio de pacientes asiáticos con sospecha de enfermedad por reflujo extraesofágico y el papel del reflujo ácido y no ácido en la producción de estos síntomas. Se incluyó a un total de 18 pacientes, 55% de mujeres con edad promedio de 48 años, referidos de la consulta de otorrinolaringología y neumología por tos crónica (56%), globus faríngeo (22%) y disfonía (22%) para descartar ERGE como origen de estos síntomas. Todos tuvieron una endoscopia normal y se sometieron a pH-IEI libres de fármacos. Al revisar los resultados se encontró exposición ácida anormal en el esófago en tres pacientes (16.7%), dos de ellos del grupo de tos crónica y uno de la disfonía. Sin embargo, el promedio del número de reflujos no ácidos fue

mayor (53.8%) en la totalidad de los pacientes y la probabilidad de relación con el síntoma (PAS) fue positiva en nueve (50%) de ellos. De estos últimos, tres (16.7%) fueron positivos con reflujo ácido y seis (33.3%) con reflujo no ácido. Los autores indicaron que en los individuos asiáticos la exposición ácida esofágica es infrecuente cuando sólo se presentan síntomas extraesofágicos y que la pH-IEI incrementa la probabilidad del diagnóstico en al menos 33%. Al parecer, el reflujo no ácido podría ser importante en la producción de los síntomas extraesofágicos. En otro estudio<sup>9</sup> que investigó la función del índice de síntomas (IS) y la PAS en los pacientes con manifestaciones extraesofágicas de la ERGE se demostró que 78% de los pacientes con estas manifestaciones tiene exposición ácida anormal en el esófago y que tanto el IS como la PAS, en el mejor de los casos, son apenas positivos en los sujetos con pH anormal y sólo de 2% a 9% positivos en aquéllos con exposición ácida normal.

#### ■ Tratamiento

Se presentó un meta-análisis<sup>10</sup> sobre la eficacia de los IBP en el control del asma bronquial. Los autores concluyeron que en los pacientes asmáticos que utilizan IBP se observa una mejoría discreta

pero significativa del volumen espiratorio máximo en la mañana; no obstante, cuando se toman en cuenta sólo los estudios que exigieron el diagnóstico de ERGE en los pacientes asmáticos para ser incluidos en el tratamiento, los beneficios fueron aún mayores.

#### Referencias

1. Vakil N, Van Zanten SV, Kahrilas P, et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1900-20.
2. Malhotra A, Freston JW, Aziz K. Use of pH-Impedance testing to evaluate patients with suspected extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:271-8.
3. Aslam M, Goutte M, Slaughter JC, et al. BMI and esophageal acid exposure in extraesophageal GERD: A non-linear relationship. *Gastroenterology* 2010;138(Suppl 1):S 641-2.
4. Moore JM, Goutte M, Slaughter JC, et al. Esophageal acid exposure profile in patients with extraesophageal symptoms: not what you expect from history taking alone. *Gastroenterology* 2010;138(Suppl 1):S 644-5.
5. Goutte M, Jerome WG, Washington K, et al. Esophageal and laryngeal dilated intracellular space in GERD and chronic laryngitis: A prospective blinded assessment. *Gastroenterology* 2010;138(Suppl 1):S 121-2.
6. Chun HJ, Lee KG, Kim J, et al. Correlation analysis of bronchial asthma and gastroesophageal reflux disease using transmission electron microscopy. *Gastroenterology* 2010;138(Suppl 1):S 642.
7. Krishnamurthy C, Samuelson WM, Liu T, et al. Acid, aspiration and pulmonary inflammation. *Gastroenterology* 2010;138(5), (Suppl 1):S 642.
8. Ang D, Ang TL, Poh CH, et al. A pilot study evaluating the role of combined impedance-pH monitoring in the evaluation of Asian patients with suspected supra-esophageal manifestations of gastro-esophageal reflux disease (GERD): Establishing the presence of acid and non-acid reflux (NAR). *Gastroenterology* 2010;138(Suppl 1):S 645.
9. Oranu AC, Rymer JA, Goutte M, et al. SI & SAP not as useful in extra-esophageal reflux. *Gastroenterology* 2010;138(Suppl 1):S 122-3.
10. Chan WW, Chiou E, Obstein KL, et al. The efficacy of proton pump inhibitors for treatment of asthma: A meta-analysis. *Gastroenterology* 2010;38(Suppl 1):S 644.