



REVISTA DE
GASTROENTEROLOGÍA
DE MÉXICO

www.elsevier.es



■ Tracto digestivo proximal I

Enfermedad por reflujo no erosiva

Ramón Carmona Sánchez, AGAF

Hospital Ángeles-CMP. San Luis Potosí, S.L.P.

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) se desarrolla cuando el retorno del contenido gástrico al esófago produce síntomas molestos para el paciente.¹ La enfermedad por reflujo no erosiva (ERNE) es una subcategoría de la ERGE que se caracteriza por la presencia de síntomas molestos relacionados con reflujo en ausencia de erosiones detectadas mediante endoscopia convencional, sin el empleo reciente de los supresores de ácido.² Esta definición implica que el paciente es quien establece la presencia de la enfermedad, dado que es el único que puede calificar los síntomas como molestos. Esta misma definición excluye a la pirosis funcional del espectro de la ERNE puesto que se trata de un problema sin relación con el reflujo.

■ Fisiopatogenia

Se han señalado múltiples factores en la fisiopatogenia de la ERNE, desde algunos bien establecidos como la hipersensibilidad visceral hasta otros menos conocidos como la peristalsis esofágica. Ribolisi y colaboradores³ estudiaron a 19 pacientes con ERNE cuya manifestación principal fue dolor torácico no cardíaco (DTNC) y los compararon con 20 sujetos con ERNE cuyo síntoma principal fue pirosis, mediante la cuantificación del pH intraesofágico con impedancia. Los investigadores encontraron que en los pacientes con DTNC la mayor parte de los episodios de reflujo sintomático eran proximales con más frecuencia y ácidos en menos ocasiones, en comparación con los individuos que sufrían pirosis.

Majewsky y colaboradores⁴ investigaron la secreción del factor de crecimiento epidérmico (FCE) en la saliva de 12 pacientes con ERNE y la

compararon con 17 sujetos con esófago de Barrett. La saliva se recolectó en condiciones basales, durante la masticación, y luego de estimulación mecánica y química (con HCl-pepsina y solución salina). El FCE se midió con una prueba comercial de ELISA. La tasa de secreción del FCE en pacientes con ERNE fue 50% superior a la de aquéllos con esófago de Barrett en condiciones basales, 241% mayor luego de estimulación mecánica, 84% superior después de la estimulación con ácido y pepsina y 91% mayor tras la infusión de solución salina. Esta marcada diferencia en la secreción de FCE en personas con ERNE puede indicar el papel protector que este factor ejerce contra el daño tisular en este grupo de enfermos. De manera similar, Fujinami y colaboradores⁵ midieron la cantidad de saliva, la concentración del FCE y la cantidad producida del FCE en sujetos sanos y pacientes con ERNE y esofagitis erosiva.

Luego de estimular la salivación con goma de mascar, los investigadores no encontraron diferencia significativa en el volumen de saliva ni en la concentración de FCE en los diferentes grupos. Sin embargo, la cantidad de FCE producido fue significativamente mayor en los pacientes con ERNE, seguida por los sujetos sanos y, en último lugar, aquéllos con esofagitis erosiva. Los resultados sugieren que esta diferente producción de FCE puede ejercer un efecto protector en los individuos con ERNE.

Los receptores cannabinoides (RC) están ubicados en áreas del cerebro que participan en la activación de las relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior (RtEEI). Su efecto puede observarse cuando el tetrahidrocanabinol inhibe en forma significativa el número de RtEEI producidas por la ingestión de alimentos. Calabrese

y colaboradores⁶ evaluaron la presencia y la actividad de los receptores CB1 en el epitelio esofágico de sujetos sanos, con ERNE y esofagitis erosiva. La inmunohistoquímica demostró la presencia del receptor CB1 en el tejido esofágico de los tres grupos, pero su expresión fue significativamente mayor en los pacientes con ERNE. Estos hallazgos parecen indicar que los receptores CB1 desempeñan una función importante en la defensa epitelial esofágica.

■ Diagnóstico

La posibilidad de reconocer en la primera consulta, y sin necesidad de realizar una endoscopia, a los pacientes con ERGE erosiva o ERNE es una idea muy atractiva. Orita y colaboradores⁷ emplearon un cuestionario que valoraba la presencia de síntomas de reflujo y dismotilidad, y se aplicó para identificar a aquéllos con elevada probabilidad de tener ERGE erosiva y predecir la eficacia terapéutica con IBP. Se aplicó a 82 pacientes con ERGE erosiva y 157 con ERNE. Los investigadores encontraron que si la relación de las respuestas positivas para reflujo divididas entre el número de respuestas totales era mayor de 0.5, había una elevada posibilidad de distinguir entre enfermedad erosiva y ERNE, así como de predecir una buena respuesta terapéutica sin necesidad de endoscopia. Por el contrario, en los pacientes con ERNE las respuestas positivas predominantes se relacionaban con los síntomas de dismotilidad.

En la actualidad se acepta que el diagnóstico de ERNE se basa en la ausencia de erosiones detectadas mediante endoscopia convencional. Por muchos años se ha intentado vincular la presencia de cambios mínimos con el diagnóstico de ERGE, pero su significado clínico y utilidad práctica son controversiales. Kim y colaboradores⁸ valoraron el significado clínico de los cambios mínimos con el diagnóstico de ERGE en un estudio multicéntrico que valoró los hallazgos endoscópicos de 1 445 pacientes captados en 30 instituciones. La presencia de cambios mínimos se basó en seis hallazgos: eritema, borramiento de la línea Z, friabilidad, disminución de la vascularidad, decoloración blanquecina y edema-plegues mucosos acentuados. De acuerdo con el cuestionario aplicado, 643 (44.5%) se catalogaron como pacientes con ERGE. El borramiento de la línea Z y el eritema fueron los hallazgos informados con más frecuencia (50.4% y 45.7%, respectivamente), pero no se encontraron

diferencias significativas entre los pacientes, con y sin síntomas de ERGE. Tampoco se reconocieron diferencias entre los grupos al combinar más de un cambio mínimo. Sólo la presencia de edema-plegues acentuados fue significativamente más frecuente en pacientes con ERGE sintomática (16.0% vs. 11.5%, $p = 0.01$). Con estos resultados, los autores concluyen que la mayor parte de los cambios mínimos no se relaciona con ERGE sintomática, por lo que el significado clínico de estos hallazgos debe reconsiderarse.

La endomicroscopia confocal se ha empleado para detectar cambios ultraestructurales en pacientes con ERNE. Goetz y colaboradores⁹ aplicaron esta técnica *in vivo* en pacientes con ERNE y controles a quienes se les había aplicado un cuestionario de síntomas. Establecieron la presencia e incremento de asas capilares intrapapilares dilatadas, mayor fuga de fluoresceína por estas asas y espacios intercelulares dilatados. Los investigadores no encontraron diferencias significativas entre los grupos con respecto a los hallazgos de esta técnica endoscópica.

En diferentes simposios llevados a cabo durante la DDW, se hizo énfasis en no emplear en forma excesiva los hallazgos detectados por las novedosas técnicas de endoscopia (magnificación, NBI, FICE, etc.) debido al riesgo de sobrediagnosticar ERGE. Debe recordarse que los hallazgos anormales detectables por estas técnicas sólo son interpretables en el contexto de los síntomas que el paciente manifieste.

■ Tratamiento

Una característica de la ERNE es la menor respuesta sintomática a la inhibición del ácido, lo que ha llevado a buscar algunos marcadores que predigan la respuesta al tratamiento, así como mejores alternativas terapéuticas en esta entidad. Miwa y colaboradores¹⁰ compararon la respuesta al tratamiento con rabeprazol (10 mg/día por cuatro semanas) en 71 pacientes con ERNE y 23 pacientes con esofagitis leve (grado A-B, Los Ángeles). En caso de no lograr respuesta, duplicaron la dosis por cuatro semanas más. Antes del tratamiento tomaron biopsias (5 cm) por arriba de la unión escamocolumnar en búsqueda de marcadores histológicos de daño (dilatación de espacios intracelulares [DEIC], eosinófilos, dilatación de capilares intrapapilares, extensión papilar, hiperplasia de

células basales, células de Langerhans e inmunoreactividad a Ki-67 y PGP9.5). Los investigadores documentaron alivio en una menor proporción de pacientes con ERNE en comparación con los sujetos que padecían esofagitis leve (46.9% vs. 73.9%, respectivamente). El alivio completo de las pirosis fue más frecuente en pacientes sin DEIC (65 vs. 38%) y el análisis univariado demostró que la presencia de DEIC fue un factor de predicción para lograr alivio en los pacientes con ERNE tratados con dosis estándar de rabeprazol (OR, 0.7; IC 95%, 0.65-0.79). La dosis debió duplicarse en 33% de los pacientes con ERNE y 40% de los individuos con esofagitis leve, pero en estos grupos no se identificó factor predictor histológico alguno. Con la finalidad de conocer los factores relacionados con baja respuesta al tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (IBP, menos de 50% de mejoría al término del tratamiento), Tsuruoka y colaboradores¹¹ estudiaron a 118 pacientes con ERGE erosiva y 94 con ERNE tras aplicarles un cuestionario antes de recibir rabeprazol (10 mg/día) por cuatro semanas. La proporción de pacientes con baja respuesta fue mayor en pacientes con ERNE (43.6% vs. 34.7%). El análisis multivariado demostró que los factores relacionados con baja respuesta en los pacientes con ERNE fueron género femenino (OR, 4.17), índice de masa corporal bajo (OR, 0.92), puntuación general de síntomas (OR, 0.93) y síntomas de dismotilidad baja (OR, 0.85). Con el objetivo de determinar la utilidad del tiempo de exposición al ácido (TEA) y la probabilidad de relación con el síntoma (PAS) para predecir la respuesta al tratamiento con IBP, Emerenziani y colaboradores¹¹ estudiaron a 105 pacientes con ERNE mediante medición del pH con impedancia luego de tres semanas sin tratamiento supresor de ácido. Después de realizar un análisis de regresión logística, los investigadores encontraron que en los pacientes con síntomas típicos el PAS fue la variable que mejor discriminó a los respondedores de los no respondedores, mientras que el TEA no fue capaz de hacerlo. En personas con síntomas atípicos (tos y dolor torácico) ninguno de los dos factores pudo predecir la respuesta al tratamiento.

Tominaga y colaboradores¹² valoraron la utilidad del *rikkunshito*, una medicina tradicional japonesa que se ha estudiado de forma amplia para el alivio de los síntomas digestivos, en pacientes con ERNE y síntomas refractarios a IBP. Sesenta

y cinco pacientes con ERNE se asignaron al azar para recibir rabeprazol (10 mg) y *rikkunshito* (7.5 mg/día) por cuatro semanas o rabeprazol (20 mg) y *rikkunshito* (7.5 mg/día) por cuatro semanas. Se observó una mejoría significativa en la puntuación obtenida mediante la aplicación de un cuestionario de síntomas en ambos grupos. La ganancia terapéutica lograda con el uso del *rikkunshito* fue de 28%.

De los trabajos presentados puede concluirse que en los pacientes con ERNE se han encontrado diferencias en los mecanismos de defensa tisular, que la endoscopia convencional es aún la forma básica de establecer el diagnóstico, y que continúa la búsqueda de marcadores que permitan predecir la respuesta al tratamiento, así como mejores alternativas terapéuticas en este subgrupo de enfermos.

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;101:1900-1920.
2. Modlin IM, Hunt RH, Malfertheiner P, et al. Diagnosis and management of non-erosive reflux disease- The Vevey Consensus Group. *Digestion* 2009;80:74-88.
3. Ribolsi M, Emerenziani S, Addarii MC, et al. Relevance of the dynamic pattern of reflux episodes in non-erosive reflux-disease (NERD) patients with non-cardiac chest pain. Sesión de carteles presentada en DDW, mayo 1-5, 2010, New Orleans, LA, USA. T1681.
4. Majewsky M, Jaworsky T, Skoczylas T, et al. Augmented salivary epidermal growth factor secretion in patients with negative endoscopically reflux disease could be a key in prevention of esophageal mucosa injury and complications. Sesión de carteles presentada en DDW, mayo 1-5, 2010, New Orleans, LA, USA. S1484.
5. Fujinami H, Kudo T, Sugiyama T. Salivary epidermal growth factor contributes to different pathophysiology of gastroesophageal reflux disease via restoration of mucosal damage. Sesión de carteles presentada en DDW, mayo 1-5, 2010, New Orleans, LA, USA. T1704.
6. Calabrese C, Spisni E, Rizzello F, et al. Role of CB1 in erosive and non erosive gastroesophageal reflux disease. Sesión de carteles presentada en DDW, mayo 1-5, 2010, New Orleans, LA, USA. W1698.
7. Orita H, Sakugawa H, Nakayoshi T, et al. Diagnosis and prediction of therapeutic efficacy through use of a gastroesophageal reflux disease (GERD) specific questionnaire at initial clinical consultation. Sesión de carteles presentada en DDW, mayo 1-5, 2010, New Orleans, LA, USA. T1128.
8. Kim JH, Park H. The clinical significance of minimal changes in gastroesophageal reflux disease based on GerDQ: A prospective, multicenter study-MIGHT Study Group. Sesión de carteles presentada en DDW, mayo 1-5, 2010, New Orleans, LA, USA. S1478.
9. Goetz M, Dillinger D, Chow DK, et al. Confocal endomicroscopy for the diagnosis of ultrastructural changes in non-erosive reflux disease (NERD). Sesión de carteles presentada en DDW, mayo 1-5, 2010, New Orleans, LA, USA. W1529.
10. Miwa H, Takubo K, Shimtani T, et al. Investigation whether histopathological findings of esophageal mucosa are effective predictive factors of proton pump inhibitor efficacy in nonerosive reflux disease and mild reflux esophagitis multicenter Study from Japan. Sesión de carteles presentada en DDW, mayo 1-5, 2010, New Orleans, LA, USA. T1684.
11. Tsuruoka N, Fujimoto K, Fujizara J, et al. Risk factors for low responders to proton pump inhibitor (PPI) treatment in reflux esophagitis (RE) and non-erosive reflux esofagitis (NERD)- Japan FSSG Society. Sesión de carteles presentada en DDW, mayo 1-5, 2010, New Orleans, LA, USA. W115.
12. Emerenziani S, Ribolsi M, Pasqualetti P, et al. Findings of pH-impedance monitoring improve prediction of PPI response in non erosive reflux disease (NERD) patients with typical symptoms. Sesión de carteles presentada en DDW, mayo 1-5, 2010, New Orleans, LA, USA. T1705.