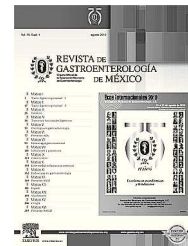




REVISTA DE
GASTROENTEROLOGÍA
DE MÉXICO

www.elsevier.es



■ Trastornos funcionales digestivos

Esófago hipersensible y pirosis funcional

María Eugenia Icaza Chávez

Star Médica de Mérida. Mérida, Yucatán.

Los pacientes con síntomas típicos de reflujo, pero sin evidencia endoscópica de esofagitis o complicaciones relacionadas con el reflujo, constituyen un grupo de difícil tratamiento. Los sujetos con enfermedad por reflujo con endoscopia negativa (EREN) constituyen hasta 70% del grupo de individuos con síntomas de pirosis y regurgitaciones. Si se toma en cuenta que hasta 20% de la población general tiene síntomas de pirosis por lo menos una vez a la semana,¹ un número considerable de personas padece EREN. Ésta se ha subclasificado de acuerdo con los hallazgos en los estudios de determinación de pH de 24 horas en los siguientes grupos:² a) enfermedad por reflujo no erosiva (ERNE) con exposición esofágica al ácido (EEA) positiva; b) esófago hipersensible: EEA negativa y correlación positiva entre los síntomas y episodios de reflujo (índice de síntomas [IS] o probabilidad de asociación de síntomas [PAS]); c) pirosis funcional: EEA negativa e IS o PAS negativos.^{3,4} Con base en los estudios de impedancia añadidos a la medición del pH, varios grupos han reclasificado a los pacientes con EREN en los siguientes grupos:⁵ a) ERNE: EEA positiva; b) esófago hipersensible: EEA negativa, PAS positiva para reflujos ácidos o no ácidos; c) pirosis funcional: EEA negativa y PAS o IS negativos para reflujo ácido o no ácido. Diversos estudios coinciden en la siguiente distribución de los grupos anteriores:⁶ a) ERNE positivos a pH: 41%; b) esófago hipersensible: 32%; c) pirosis funcional: 27%. En el consenso de Vevey se acordó que la pirosis funcional no forma parte del la enfermedad por reflujo no erosiva y no debe agruparse con este padecimiento.⁷

¿Por qué los pacientes con EREN y EEA negativa tienen síntomas como la pirosis? Aún no se

comprende del todo el origen de los síntomas en estos pacientes, pero estudios recientes han demostrado que el reflujo débilmente ácido e incluso el reflujo no ácido, o bien la hipersensibilidad esofágica, pueden ser causantes de los síntomas. En 220 pacientes sometidos a cuantificación del pH e impedancia por síntomas de reflujo, 40% de los pacientes tenía EEA positiva. Con los individuos con EEA negativa se formaron varios grupos: las personas con más de 75 episodios de reflujo débilmente ácido o no ácido constituyeron 23% de los pacientes. A otro grupo de pacientes con EEA normal, menos de 75 episodios de reflujo y PAS mayor de 95 se lo denominó esófago hipersensible, y se dividió a su vez en dos grupos, los hipersensibles al ácido (10%) y los hipersensibles al reflujo débilmente ácido o no ácido (9%). Hasta 27% de los sujetos tuvo estudios normales (pirosis funcional).⁸

En 251 pacientes con ERNE y 48 sanos se demostró que los individuos con pH- impedancia con EEA negativa/PAS positiva tenían significativamente más episodios de reflujo débilmente ácido que los pacientes con EEA positiva y los pacientes con EEA negativa y PAS negativa.⁹ Savarino y colaboradores¹⁰ demostraron que los pacientes con pirosis funcional tienen con más frecuencia síntomas como plenitud posprandial, saciedad temprana y náusea en comparación con los pacientes con ERNE positivos a pH y esófago hipersensible ($p = 0.01$), lo cual sugiere que la pirosis funcional tiene más puntos en común con la dispepsia funcional que con la ERNE.

¿Por qué los pacientes tienen síntomas vinculados con episodios de reflujo fisiológico ácido o no ácido? El esófago es innervado de manera doble, por los aferentes sensitivos primarios que discurren en

el nervio vago (cuerpos celulares ubicados en los ganglios nodoso y yugular) y los nervios espinales (cuerpos celulares situados en los ganglios de las raíces dorsales cervical y torácica). Estudios en seres humanos muestran que en condiciones normales el esófago es sensible a estímulos mecánicos, térmicos y eléctricos. En voluntarios sanos, la distensión esofágica moderada produce una sensación de presión, mientras que la distensión intensa induce una sensación de presión, hormigueo o calor. Se observa una sobreposición de los síntomas provocados por diferentes estímulos,¹¹ dado que los distintos estímulos pueden suscitar síntomas parecidos en varios pacientes o varios síntomas en el mismo sujeto, por lo que la pirosis no es específica de algún estímulo en particular.¹² Se han descrito varios receptores como mediadores de la sensación de pirosis durante la perfusión de ácido. El receptor de TRPV1 es uno de los más importantes y se expresa en las neuronas sensitivas. Se activa por calor, ácido o etanol. Se ha demostrado un incremento de la expresión de TRPV1 en los nervios sensitivos de personas con esofagitis en comparación con los voluntarios sanos.¹³

En ciertas condiciones aparece la hipersensibilidad que representa una respuesta dolorosa exagerada. Estudios en seres humanos han demostrado de manera consistente que el ácido puede alterar la percepción sensorial del esófago.¹⁴ La hipersensibilidad relacionada con el ácido tiene dos componentes principales: la hiperalgesia primaria que se manifiesta inmediatamente en el sitio de la exposición al ácido y la hiperalgesia secundaria que ocurre en otras áreas del órgano no expuestas al ácido y en las estructuras somáticas del mismo dermatoma, que persisten largo tiempo después de la exposición. Al parecer, la hiperalgesia primaria ocurre por la hiperexcitación de las neuronas sensoriales primarias y el desarrollo de hiperalgesia secundaria en otras áreas se desarrolla por la sensibilización de neuronas en la médula espinal. Aunque se desconoce el mecanismo celular exacto, por lo menos el glutamato y la prostaglandina E₂ intervienen en la hiperalgesia visceral inducida por ácido.¹⁵

En fecha reciente, Remes Troche y colaboradores mostraron que la adenosina puede inducir hiperalgesia visceral y disminución de la distensibilidad esofágica en voluntarios sanos y pacientes con dolor torácico funcional.^{16,17}

Vela y colaboradores realizaron estudios de impedancia-pH y microscopia electrónica en

sujetos con pirosis refractaria con PAS positiva y demostraron un aumento de los espacios intercelulares en la mucosa esofágica en comparación con los controles, al margen de que el reflujo fuera ácido o no. La hiperosmolaridad o la distensión mecánica pueden ser el origen de los síntomas.¹⁸ El mismo autor ha demostrado que los pacientes con ERGE, pero no con PF con síntomas refractarios, tienen dilatación de los espacios intercelulares, por lo que esta característica histológica podría ser útil para diferenciar la ERGE de la pirosis funcional.¹⁹ Además, los pacientes con pirosis funcional como grupo son menos sensibles a la perfusión esofágica con ácido,²⁰ mientras que tienen hipersensibilidad a la distensión con balón y la perfusión con ácidos biliares.

Banerjee y colaboradores²¹ realizaron una infusión de ácido en esófagos de gatos por siete días en comparación con infusión de placebo. Detectaron un incremento de la fosforilación del receptor de NMDA en el ganglio nodoso secundaria a la exposición crónica al ácido. La plasticidad neuronal en las neuronas vagales aferentes después de la exposición al ácido puede contribuir a la sensibilización esofágica y al desarrollo de síntomas inducidos por el reflujo gastroesofágico.

El periodo neonatal es crítico para el desarrollo de las vías neurales nociceptivas y un daño a temprana edad puede provocar alteraciones en las áreas supraespinales que participan en la integración del procesamiento del dolor. La sensibilización central está mediada por la activación de receptores postsinápticos de NMDA. El grupo de Sengupta y Shaker²² demostró que la exposición neonatal esofágica al ácido (ratas) acentúa la expresión de los receptores de NMDA en la corteza cingulada anterior cuando se exponen de nueva cuenta al ácido en etapa adulta.

Hay diferencias importantes en la sensibilidad esofágica de acuerdo con el género; en las mujeres se requiere la mitad del estímulo necesario para activar la sensibilidad; en la pirosis funcional, las diferencias entre géneros se conservan pero no son tan notorias.²³ En estudios en seres humanos, Krarup y colaboradores²⁴ cuantificaron las respuestas a la estimulación esofágica por distensión, calor y electricidad antes y después de la perfusión ácida del órgano en 53 voluntarios. El porcentaje de pacientes sensibilizados más de 20% con al menos dos modalidades de estímulo fue de 42%. De manera interesante, algunos individuos no pudieron

sensibilizarse e incluso aumentó su umbral sensitivo (21%).

¿Existe algún tratamiento útil en el esófago hipersensible y la pirosis funcional? La respuesta de los pacientes con esófago hipersensible y pirosis funcional al tratamiento con IBP es mala. En 105 pacientes con ERNE se realizó pH-impedancia sin IBP. Se calculó la PAS para episodios de reflujo ácido y débilmente ácido. Una proporción de 35/105 correspondía a personas sin respuesta a los IBP. El tiempo de exposición esofágica al ácido no pudo predecir la respuesta de los pacientes a los IBP. La impedancia predijo mejor la respuesta a la terapia con IBP en comparación con la medición del pH sola. Sin embargo, la PAS tuvo un valor predictivo negativo bajo.²⁵ Algunos estudios han demostrado una mejoría en los umbrales sensitivos esofágicos o en los síntomas con fármacos como inhibidores de recaptura de serotonina, antagonistas de receptores de NMDA, inhibidores selectivos de la recaptura de 5-hidroxitriptamina, agonistas 5HT₄ y antidepressivos tricíclicos. Existen pocos estudios aleatorizados que demuestren su eficacia.²⁶⁻³⁰

Es importante la investigación sobre los fármacos que afecten la sensibilidad esofágica, dado que la respuesta de los pacientes con pirosis funcional o esófago hipersensible a los IBP es mala. Los agonistas adrenérgicos α_2 se han utilizado en el tratamiento de la hipertensión arterial y el dolor neuropático, con efectos secundarios a nivel cardiovascular y sedante. El AGN203818 es un agonista adrenérgico α_2 que tiene poco efecto cardiovascular o sedante y que reduce la hipersensibilidad mecánica en modelos de hipersensibilidad colónica crónica en la rata. Se realizó un estudio doble ciego, controlado con placebo, para valorar su efecto sobre los umbrales de malestar/dolor en pacientes con PF sometidos a estimulación con barostat y perfusión de ácido. Se administraron 3 mg, 20 mg o placebo a 18 pacientes y se demostró el aumento de los umbrales de malestar/dolor en sujetos con pirosis funcional.³¹ En conclusión, es mucho lo que falta por conocer en la enfermedad por reflujo sin erosiones esofágicas; los estudios enfocados en la hipersensibilidad esofágica y el control de las relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior tendrán resultados alentadores.

Referencias

- Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, et al. **Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review.** *Gut* 2005;54:710-7.
- Lind T, Havelund T, Carlsson R, et al. **Heartburn without esophagitis: efficacy of omeprazole therapy and features determining therapeutic response.** *Scand J Gastroenterol* 1997;32:974-9.
- Fass R, Ofman JJ. **Gastroesophageal reflux disease—should we adopt a new conceptual framework?** *Am J Gastroenterol* 2002;97:1901-9.
- Tack J, Fass R. **Review article: approaches to endoscopic-negative reflux disease: part of the GERD spectrum or a unique acid-related disorder?** *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19(Suppl 1):28-34.
- Savarino E, Zentilin P, Tutuian R, et al. **The role of non-acid reflux in NERD: lessons learned from impedance-pH monitoring in 150 patients off therapy.** *Am J Gastroenterol* 2008;103:2685-93.
- Galmiche JP, Clouse RE, Balint A, et al. **Functional esophageal disorders.** *Gastroenterology* 2006;130:1459-65.
- Modlin I, Hunt R, Malfertheiner P, et al. **Diagnosis and management of non-erosive reflux disease-The Vevey NERD consensus Group.** *Digestion* 2009;80:74-88.
- Salim B, Gourcerol G, Verin E, et al. **Diagnostic contribution of 24h impedance compared to 24h oesophageal pH monitoring: study on 220 consecutive pH - impedance in a tertiary center.** Sesión de carteles presentada en DDW, 2010, mayo 1-5, Nueva Orleans, LA, USA. T1113.
- Savarino E, Zentilin P, Marabotto E, et al. **Reflux patterns differ among patients with non-erosive reflux disease (NERD), hypersensitive esophagus (HE) and functional heartburn (FH).** Sesión de carteles presentada en DDW, 2010, mayo 1-5, Nueva Orleans, LA, USA. T1696.
- Savarino E, Pohl D, Zentilin P, et al. **Functional heartburn has more in common with functional dyspepsia than with non-erosive reflux disease.** *Gut* 2009;58:1185-91.
- Drewes AM, Schipper K-P, Dimcevski G, et al. **Multimodal assessment of pain in the esophagus: a new experimental model.** *Am J Physiol* 2002;283:G95-G103.
- Fass R, Naliboff B, Higa L, et al. **Differential effect of long-term esophageal acid exposure on mechanosensitivity and chemosensitivity in humans.** *Gastroenterology* 1998;115:1363-1373.
- Mathews PJ, Aziz Q, Facer P, et al. **Increased capsaicin receptor TRPV1 nerve fibers in the inflamed human oesophagus.** *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:897-902.
- Sarkar S, Thompson DG, Woolf CJ, et al. **Patients with chest pain and occult gastroesophageal reflux demonstrate visceral pain hypersensitivity which may be partially responsive to acid suppression.** *Am J Gastroenterol* 2004;99:1998-2006.
- Willert PR, Woolf CJ, Hobson AR, et al. **The development and maintenance of human visceral pain hypersensitivity is dependent on the N-methyl-D-aspartate receptor.** *Gastroenterology* 2004;126:683-692.
- Remes-Troche JM, Chahal P, Mudipalli R, et al. **Adenosine modulates oesophageal sensorimotor function in humans.** *Gut* 2009;58:1049-55.
- Remes-Troche JM, Attaluri A, Hashmi S, et al. **The role of adenosine in esophageal nociception in patients with functional chest pain.** *Gastroenterology* 2009;136(Suppl. 1):A93.
- Vela MF, Craft BM, Sharma N, et al. **Intercellular space distance is increased in refractory heartburn patients with positive symptom index regardless of whether symptoms are caused by acid or nonacid reflux: a study using impedance-pH and electron microscopy.** *Gastroenterology* 2009;136(Suppl 1):A426.
- Vela MF, Craft BM, Sharma N, et al. **Intercellular space distance is increased in refractory heartburn patients with GERD but not those with functional heartburn (FH): A study using impedance-pH and electron microscopy.** *Gastroenterology* 2009;136(Suppl 1):A63.
- Shapiro M, Green C, Bautista JM, et al. **Functional heartburn patients demonstrate traits of functional bowel disorder but lack a uniform increase of chemoreceptor sensitivity to acid.** *Am J Gastroenterol* 2006;101:1084-1091.
- Banerjee B, Medda B, Schimdt J, et al. **Upregulation of N-metil-D-aspartate subunit phosphorylation in nodose ganglia neurons following acid-induced esophagitis in cats.** Sesión de carteles presentada en DDW, 2010, mayo 1-5, Nueva Orleans, LA, USA. S1802.
- Banerjee B, Medda B, Schimdt J, et al. **Early life esophageal acid exposure accentuates the expression of NR1 and PSD-95 in ACC neurons in response to acid rechallenge in adulthood.** Sesión de carteles presentada en DDW, 2010, mayo 1-5, Nueva Orleans, LA, USA. S1803.
- Miner P, Feeede M, Proskin H, et al. **Gender comparison of esophageal sensitivity in FH patients using a barostat.** Sesión de carteles presentada en DDW, 2010, mayo 1-5, Nueva Orleans, LA, USA. T1900.
- Krurup A, Simren M, Funch-Jensen P, et al. **The esophageal multimodal pain model: normal values and degree of sensitization in healthy male volunteers.** Sesión de carteles presentada en DDW, 2010, mayo 1-5, Nueva Orleans, LA, USA. S1811.
- 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, 2010, mayo 1-5, Nueva Orleans, LA, USA. T1705.
- Varaia I, Logue E, O'Connor C, et al. **Randomized trial of sertraline in patients with unexplained chest pain of non cardiac origin.** *Am Heart J* 2000;140:367-372.

27. Broekaert D, Fischler B, Sifrim D, et al. Influence of citalopram, a selective serotonin reuptake inhibitor, on oesophageal hypersensitivity: a double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:365-370.
28. Peghini PL, Katz PO, Castell DO. Imipramine decreases oesophageal pain perception in human male volunteers. *Gut* 1998;42:807-813.
29. Prakash C, Clouse RE. Long term outcome of tricyclic antidepressant treatment of functional chest pain. *Dig Dis Sci* 1999;44:81-90.
30. Clouse RE, Lustman PJ, Eckert TC, et al. Low-dose trazodone for symptomatic patients with esophageal contraction abnormalities. A double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 1987;92:1027-1036.
31. Miner P, Dimitrova R, Lam W, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, single dose, 3-period crossover study of Agn 203818 in subjects with functional heartburn. Sesión de carteles presentada en DDW, 2010, mayo 1-5, Nueva Orleans, LA, USA. T1909.