

Reflujo gastroesofágico

PATOGENIA

DEFINICIÓN *pág. 153*

DIAGNÓSTICO Y TRAT. *pág. 161*

¿OPERAR O TRAT. ENDOSCÓPICO? *pág. 166*

M. TERESA ARROYO^a
Y JAVIER ALCEDO^b

^aServicio de Aparato Digestivo.
Hospital Clínico Universitario
Lozano Blesa. Zaragoza. España.

^bSección de Aparato Digestivo.
Hospital Universitario San Jorge.
Huesca. España.

Patogenia

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) es una entidad crónica y recidivante que representa un problema de salud frecuente y gravoso para cualquier sistema sanitario. En su etiopatogenia se produce un desequilibrio, con una participación variable en intensidad e implicación, entre diferentes factores esofágicos y gástricos (esfínter esofágico inferior, resistencia mucosa, factores defensivos intrínsecos, ácido y pepsina, tiempo de exposición etc). Esta etiopatogenia multifactorial y que la hipotética secuencia patogénica de reflujo esofágico, sintomatología, lesiones y complicaciones no sea constante determina la gran variabilidad que caracteriza a esta enfermedad y que debemos tener presente para su adecuado tratamiento.

El reflujo gastroesofágico (RGE) es un movimiento retrógrado del contenido gástrico hacia la luz del esófago, que en personas sanas se produce varias veces al día durante breves períodos, y que puede pasar inadvertido. Es un fenómeno considerado como fisiológico, que puede adquirir cualidad patológica y ocasionar daño mucoso si se produce un desequilibrio entre los factores de agresión y los mecanismo esofágicos de defensa¹⁻⁶ (tabla 1). La participación de unos u otros mecanismos va a condicionar diferentes grados de ERGE. Pero además de reconocer que la ERGE tiene una base etiopatogénica multifactorial (fig. 1), en la actualidad, con el mejor conocimiento de estos mecanismos, sabemos que la hipotética secuencia de RGE, sintomatología, lesiones y complicaciones no

Tabla 1. Mecanismos fisiológicos antirreflujo

Barrera antirreflujo

Esfínter esofágico inferior
Esfínter diafragmático
Esófago abdominal
Ligamento freno-esofágico
Ángulo de His

Aclaramiento esofágico

Peristalsis esofágica
Secreción salival

Resistencia mucosa esofágica

Mecanismos preepiteliales (capa de mucosidad, iones bicarbonato)
Mecanismos epiteliales (uniones intercelulares)
Mecanismos postepiteliales (flujo mucoso)

Tabla 2. Factores patogénicos implicados en las manifestaciones extraesofágicas

Tos	Irritación ácida laríngea Hipersecreción mucosa Estimulación del reflejo esofágico-bronquial
Asma	Reflejo mediado por el nervio vago Aumento de la reactividad bronquial Microaspiración del contenido gástrico
Dolor torácico	Contracciones sostenidas fibra longitudinal Hipersensibilidad visceral

siempre está presente e incluso la enfermedad puede comenzar con manifestaciones extraesofágicas, donde la fisiopatología llega a ser más compleja e intervienen otros factores (tabla 2)^{7,8}.

Puntos clave

La heterogeneidad clínica de la ERGE se explica porque es una entidad de etiopatogenia multifactorial en la que la importancia de cada uno de los mecanismos patogénicos es variable.

El principal mecanismo patogénico implicado es la disfunción del esfínter esofágico inferior, hipotonía o relajaciones transitorias. Conforme se agravan las lesiones, aumenta el peso de la hipotonía esfinteriana como mecanismo causante.

La capacidad defensiva y de resistencia de la mucosa del esófago, que podría estar genéticamente determinada, es clave y resulta un factor determinante en la producción de lesiones. En el desarrollo de síntomas interviene, además, la propia sensibilidad visceral esofágica.

Dentro de los factores agresivos, el ácido clorhídrico es el elemento crítico y principal mediador de la afectación tisular, junto a la interacción con la pepsina. Otro factor fundamental es el tiempo de exposición al ácido, que se correlaciona con la gravedad de las lesiones.

Lectura rápida



El reflujo gastroesofágico (RGE) es el movimiento retrógrado del contenido gástrico hacia la luz del esófago y puede ser fisiológico y pasar inadvertido.

El RGE se convierte en patológico cuando se produce un desequilibrio entre los factores de agresión y los mecanismos esofágicos de defensa.

Los principales mecanismos esofágicos de defensa son la barrera antirreflujo, el aclaramiento esofágico, la resistencia de la mucosa esofágica y la sensibilidad visceral esofágica.

En la barrera antirreflujo la disfunción del esfínter esofágico inferior tiene un papel primordial.

La hipotonía del EEI determina reflujo, pero la pérdida del tono esfinteriano no siempre está presente en la ERGE.

En las formas graves de la ERGE es habitual la hipotonía esfinteriana.

En el RGE fisiológico y en los sujetos con EEI normotónico el principal mecanismo patogénico es la relajación transitoria del EEI.

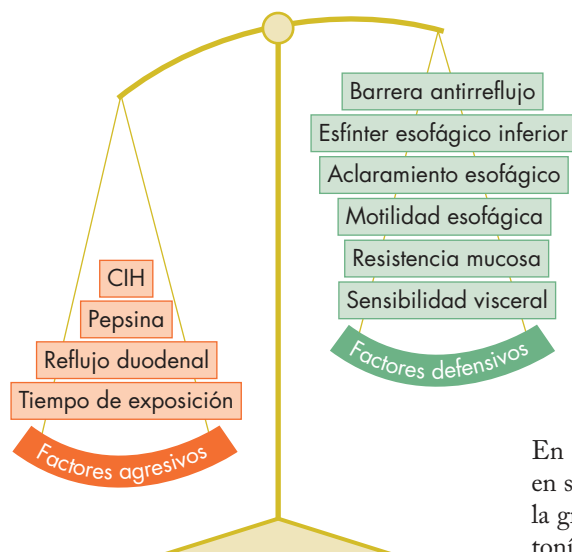


Figura 1. Base patogénica de la enfermedad por reflujo gastroesofágico.

Mecanismos esofágicos de defensa

1. Hay una serie de elementos netamente anatómicos en la unión gastroesofágica que crean una barrera mecánica que se opone al RGE. Esta barrera antirreflujo está constituida por una zona de alta presión (10-30 mmHg) originada por el tono del esfínter liso esofágico inferior (EEI), al que se suman el cruce de los pilares diafragmáticos, el ligamento freno-esofágico, el aumento de presión que supone la localización intraabdominal del EEI, y el ángulo de His⁵. La hernia hiatal es el paradigma de desestructuración anatómica y alteración de la unión gastroesofágica. Tiene consecuencias sobre varios factores que favorecen y agravan el RGE; sin embargo, la presencia de hernia de hiato no es sinónimo de RGE, y mucho menos de ERGE. En la tabla 3 se recogen las diferentes vías por las que la hernia de hiato puede favorecer la aparición de esofagitis⁹⁻¹².

Tabla 3. Factores implicados en el reflujo gastroesofágico secundario a hernia de hiato

Reflujo del contenido gástrico atrapado en el saco herniario
Disminución del umbral desencadenante de relajación transitoria del EEI
Mal funcionamiento de la barrera gastroesofágica
Disminución de longitud del EEI por desplazamiento
Pérdida del efecto de esfínter atribuido al diafragma crural

En lo que sí coinciden diferentes estudios es en señalar que su tamaño tiene implicación en la gravedad de la ERGE, que junto a la hipotonía del EEI, son los mejores predictores de la presencia de esofagitis y de su gravedad¹³⁻¹⁵. El EEI es el elemento primordial, si no el más importante, de la barrera antirreflujo. Permanece contraído tónicamente y cerrado para evitar el ascenso de contenido gástrico, y además tiene capacidad funcional para adaptarse a los cambios fisiológicos, como por ejemplo aumentar su presión cuando se incrementa la presión gástrica. Se ha encontrado una relación directa entre el grado de lesión mucosa y el de deterioro esfinteriano, si bien no siempre está presente en la génesis de RGE. La hipotonía esfinteriana permite el reflujo y sobre todo cuando tiene una presión inferior a 5 mmHg determina un reflujo de forma reiterada y prácticamente continua. Conforme se incrementa la intensidad de las lesiones, aumenta el peso de la hipotonía esfinteriana como mecanismo causante¹⁶⁻¹⁸ y, de hecho, en los sujetos con esófago de Barrett se han observado alteraciones más acusadas del EEI que en el resto de pacientes con ERGE^{19,20}. Pero también se puede detectar reflujo patológico con un EEI con un tono basal normal. En estos sujetos, el mecanismo patogénico principal es la relajación transitoria del EEI (RTEEI)²¹. Éste es también el mecanismo causante del “reflujo fisiológico”. Su importancia patogénica en la ERGE es indiscutible y su conocimiento nos puede ayudar a definir las estrategias terapéuticas. La etiología de la RTEEI no está totalmente aclarada. Podría tener su origen en una respuesta fisiológica a la distensión gástrica por gas o alimentos grasos y parece depender de reflejos neurales, ya que no están presentes en la acalasia²². El reflujo relacionado con la relajación transitoria es intermitente, pero suele ser mayor su presentación nocturna, lo que determina una mayor gravedad. Se ha observado RTEEI en el 65% de los episodios de reflujo en pacientes con esofagitis y en el 94% de los casos de reflujo subclínico en pacientes sanos^{23,24}.

2. Una vez que se ha producido el RGE, la capacidad de respuesta motora del cuerpo esofágico es un mecanismo intrínseco de defensa que promueve el aclaramiento esofágico, limitando así el tiempo de contacto de los distintos agentes nocivos con la mucosa esofágica^{11,19}. El aclaramiento esofágico ocurre de forma escalonada. En un primer paso, la mayor parte del material refluido es vaciado rápidamente por las contracciones peristálticas del esófago, algunas veces con ayuda de la gravedad. Posteriormente, el ácido remanente es neutralizado por la secreción salival tragada. En lo que se refiere a la influencia de este mecanismo extraesofágico, no se han demostrado diferencias cuantitativas en la saliva de pacientes con ERGE y controles. En cambio, sí se han observado posibles diferencias cualitativas (factor de crecimiento epidérmico) que le confieren una capacidad protectora a la secreción salival²⁵.

La importancia de la motilidad esofágica en la etiopatogenia de la ERGE es controvertida. Se sabe que la dismotilidad esofágica se da con frecuencia en los pacientes con ERGE (alrededor del 30%); sin embargo, para algunos autores, más que un factor primario es secundario al propio reflujo^{26,27}.

3. Un factor estructural de importancia incuestionable es la resistencia de la mucosa esofági-

ca. En ella intervienen mecanismos preepiteliales, constituidos por la capa de mucosidad y bicarbonato, así como mecanismos epiteliales y postepiteliales. La propia estructura estratificada de la mucosa esofágica es resistente al paso de los agentes nocivos. Las células están fijadas por las denominadas "tight junctions" o uniones estrechas, que impiden la difusión de hidrogeniones desde la luz al compartimento intercelular. Todo ello, junto a una correcta vascularización, que aporta nutrientes y oxígeno para el metabolismo celular y mantiene el equilibrio ácido-base tisular, es necesario para el mantenimiento de la integridad de la mucosa²⁸. Se ha sugerido que esta resistencia esofágica podría estar condicionada genéticamente, ya que se ha descrito agregación familiar de ERGE en pacientes con esófago de Barrett y adenocarcinoma esofágico^{29,30}, pero hacen falta más estudios para descartar el sesgo que supone la intervención de factores ambientales similares en los miembros de una misma familia.

4. En la génesis de la sintomatología asociada al RGE la sensibilidad visceral esofágica tiene un papel importante. Su sustrato anatómico es poco conocido, y hay evidencias electrofisiológicas de mecanorreceptores, termorreceptores y receptores polimodales sensibles a distintos estímulos físicos y químicos. La sensibilidad visceral es distinta entre los individuos e incluso se modifica con el paso de los años. Algunos estudios apuntan que en los sujetos con exposición ácida normal la hiperalgesia visceral podría ser la causante de la ERGE en este subgrupo de pacientes^{31,32}.

La tabla 4 resume diferentes situaciones que se asocian a RGE.

Tabla 4. Situaciones asociadas a reflujo

Embarazo
Aumento presión intraabdominal
Relajación de EEI por progesterona
Enfermedad del tejido conectivo
Dismotilidad esofágica
Síndrome de Zollinger-Ellison
Hipergastrinemia
Hipersecreción ácida
Aumento volumen secreción gástrica
Obesidad
Aumento presión intraabdominal
Tabaquismo
Disminución tono EEI
Alcohol
Disminución tono EEI
Aumento exposición ácida
Disminución aclaramiento esofágico
Fármacos
Disminución tono EEI
AINE
Disminución tono EEI
Descenso prostaglandinas
Efecto local

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; EEI: esfínter esofágico inferior

Lectura rápida



La presencia de una hernia hiatal no implica RGE y su hallazgo aislado no es indicación de tratamiento.

La capacidad de respuesta motora del cuerpo esofágico es un mecanismo intrínseco de defensa que promueve el aclaramiento esofágico

El papel de la dismotilidad esofágica en la aparición de la ERGE es controvertido.

La propia estructura estratificada de la mucosa esofágica es resistente al paso de los agentes nocivos y, junto a factores pre y postepiteliales, confieren resistencia a la mucosa esofágica.

La sensibilidad visceral esofágica es distinta entre los individuos e interviene en el desarrollo de los síntomas.

El pH del contenido y el tiempo de exposición son factores importantes en la inducción de afectación mucosa.

En la génesis de las lesiones mucosas es preciso la interacción del ácido y la pepsina del contenido gástrico.

El reflujo duodenogástrico puede producir una lesión esofágica dependiente del pH.



Mecanismos gástricos

El ácido clorhídrico es el elemento crítico, pero no el único, en la génesis de ERGE. En modelos animales se ha observado que la infusión aislada de ácido, aún con pH muy bajo (inferior a 1,3), no causa esofagitis, mientras que cuando se añade pepsina, la afectación mucosa es evidente³³. Ya en humanos no se ha podido establecer una correlación directa entre el grado de lesión y la intensidad de la secreción ácida en todos los casos, por lo que se concluye que si bien el reflujo de ácido y pepsina es preciso para el desarrollo de la enfermedad, la hipersecreción ácida no tiene un papel global determinante, y posiblemente sólo influya de forma decisiva en un subgrupo de pacientes^{34,35}. Otro factor que contribuye al grado de lesión es el tiempo de exposición ácida³⁶. Los sujetos con esofagitis grave experi-

Bibliografía recomendada

Fass R. Epidemiology and pathophysiology of symptomatic gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:2-7.

Aporta datos recientes sobre la prevalencia de los síntomas de ERGE y repasa la asociación estadística con factores que se han relacionado con la etiopatogenia de la enfermedad (edad, sexo, obesidad y presencia de hernia de hiato). Describe las dos principales formas clínicas de ERGE, erosiva y no erosiva, así como las diferencias epidemiológicas y fisiopatológicas entre ellas.

Buttar NS, Falk GW. Pathogenesis of gastroesophageal reflux and Barrett esophagus. *Mayo Clin Proc.* 2001;76:226-34.

Recoge de forma pormenorizada las evidencias científicas en torno a la fisiopatología causante de la ERGE y del esófago de Barrett. Explica detalladamente cada uno de los mecanismos anatómicos (macro y microscópicos) y funcionales relacionados con el reflujo de contenido gástrico hacia el esófago. Analiza el papel patogénico del contenido del material refluído, de la infección por Helicobacter pylori y de factores ambientales (alcohol, tabaco y dieta).

Mearin F. ERGE endoscopia-negativa y pirosis funcional: ¿ERGE de segunda? *Gastroenterol Hepatol.* 2001;24:2-8.

Artículo incluido en una monografía sobre ERGE. Cuestiona el actual modelo de enfermedad exclusivamente relacionada con el ácido. Defiende la heterogeneidad del concepto y su proximidad patogénica a un trastorno funcional esofágico. Señala los mecanismos y vías por los que se producen los síntomas. Profundiza en las formas clínicas con endoscopia negativa, especialmente en la conocida como pirosis funcional, y recuerda su definición y su manejo.

mentan un aumento de la exposición al ácido, fundamentalmente a expensas del reflujo nocturno y en posición de decúbito supino³⁷⁻³⁹.

El reflujo duodenogástrico, que incluye ácidos biliares y enzimas pancreáticas (tripsina), también es capaz de causar lesión esofágica dependiente del pH, lo que se ha implicado en la patogenia, no sólo de la ERGE no complicada, sino también del esófago de Barrett y del adenocarcinoma esofágico. De hecho, varios estudios han comprobado que el contenido de bilis en la cavidad gástrica y el reflujo del mismo hacia el esófago aumentan gradualmente conforme se progresa en el espectro de lesiones de la enfermedad, desde formas no erosivas hasta la esofagitis grave y el esófago de Barrett complicado con úlcera, estenosis, displasia y adenocarcinoma^{6,18,40}.

Parece razonable que un vaciamiento gástrico enlentecido o los aumentos de presión intraabdominales e intragástricos predispongan al paso del contenido del estómago hacia el esófago. Sin embargo, recientes estudios no han demostrado asociación entre estos factores y la presencia o ausencia de esofagitis, por lo que se ha de considerar este factor como de trascendencia menor, entendiendo que pueda contribuir al desarrollo de ERGE en un subgrupo de pacientes^{6,8,35}.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Epidemiología

- Spechler SJ. Epidemiology and natural history of gastroesophageal reflux disease. *Digestion.* 1992;51:24-9.
- Katz PO. Gastroesophageal reflux disease -State of the art. *Rev Gastroenterol Dis.* 2001;1:128-38.
- Fass R. Epidemiology and pathophysiology of symptomatic gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:2-7.
- Piqué JM, Kulich KR, Vegazoc O, Jiménez J, Zapardiel J, Carlsson J, Wiklund I. Burden of gastroesophageal reflux disease. Evidence from a recent methodological study in Spain. *Gastroenterol Hepatol.* 2004;27:300-6.
- Kharilas PJ. Enfermedades por reflujo gastroesofágico y sus complicaciones. En: Sleisenger MH, Feldman M, Scharschmidt BF, editores. *Enfermedades gastrointestinales y hepáticas. Fisiopatología, diagnóstico y tratamiento.* 6.ª ed. Tomo I. Editorial médica Panamericana; 2000. p. 538-57.
- Buttar NS, Falk GW. Pathogenesis of gastroesophageal reflux and Barrett esophagus. *Mayo Clin Proc.* 2001;76:226-34.
- Garrigues V, Palau A. Manifestaciones supraesofágicas de la ERGE. *Gastroenterol Hepatol.* 2001;24:21-9.
- Ponce J, Calvo F. ¿Por qué se produce el reflujo gastroesofágico? En: Domínguez E, Sobrino M, editores. *Enfermedad por reflujo gastroesofágico. Pauta diagnóstico-terapéutica para la práctica clínica.* Barcelona: Prous Science; 2003. p. 11-27.
- Kharilas PJ, Shi G, Manka M, Joehl RJ. Increased frequency of transient lower esophageal sphincter relaxation induced by gastric distension in reflux patients with hiatal hernia. *Gastroenterology.* 2000;118:688-95.
- Van Herwaarden MA, Samsom M, Smout AJ. Excess gastroesophageal reflux in patients with hiatus hernia is caused by mechanism other than transient LES relaxations. *Gastroenterology.* 2000;119:1439-46.
- Wilson LJ, Ma W, Hirschowitz BI. Association of obesity with hiatal hernia and esophagitis. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:2840-4.
- Jones MP, Sloan SS, Rabine JC, Ebert CC, Huang CF, Kharilas PJ. Hiatal hernia size is the dominant determinant of esophagitis presence and severity in gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:1711-7.
- Avidan B, Sonnenberg A, Schnell TG, Chejfec G, Metz A, Sontag SJ. Hiatal hernia size, Barrett's length, and severity of acid reflux are all risk factors for esophageal adenocarcinoma. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:1930-6.
- Wu AH, Tseng CC, Bernstein L. Hiatal hernia, reflux symptoms, body size, and risk of esophageal and gastric adenocarcinoma. *Cancer.* 2003;98:940-8.
- Castell DO, Murray JA, Tutuian R, Orlando RC, Arnold R. Review article: the pathophysiology of gastroesophageal reflux disease-oesophageal manifestations. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20:14-25.
- Kharilas PJ, Dodds WJ, Hogan WJ, Kern M, Arndorfer RC, Reece A. Esophageal peristaltic dysfunction in peptic esophagitis. *Gastroenterology.* 1986;91:897-904.
- Dodds WJ, Dent J, Hogan WJ, Helm JF, Hauser R, Patel GK, et al. Mechanism of gastroesophageal reflux in patients with reflux esophagitis. *N Engl J Med.* 1982;307:1547-52.
- Dent J, Holloway RH, Tooli J, Dodds WJ. Mechanism of lower esophageal sphincter incompetence in patients with symptomatic gastroesophageal reflux. *Gut.* 1988;29:1020-8.
- Singh P, Taylor RH, Colin-Jones DG. Esophageal motor dysfunction and acid exposure in reflux esophagitis are more severe if Barrett's metaplasia is present. *Am J Gastroenterol.* 1994;89:349-56.
- Falk GW. Barrett's esophagus. *Gastroenterology.* 2002;122:1569-91.
- Mittal RK, Holloway RH, Penagini R, Blackshaw LA, Dent J. Transient lower esophageal sphincter relaxation. *Gastroenterology.* 1995;109:601-10.
- Staunton E, Smid SD, Dent J, Blackshaw LA. Triggering of transient LES relaxations in ferrets: role of sympathetic pathways and effects of baclofen. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2000;279:G157-62.
- Ter RB, Castell DO. Gastroesophageal reflux disease in patients with columnar-lined esophagus. *Gastroenterol Clin North Am.* 1997;26:549-63.
- Cadiot G, Bruhat A, Rigaud D, Coste T, Vuagnat A, Benyedder Y, et al. Multivariate analysis of pathophysiological factors in reflux oesophagitis. *Gut.* 1997;167:74.
- Sonnenberg A, Steinkamp U, Weiese A, et al. Salivary secretion in reflux esophagitis. *Gastroenterology.* 1982;83:889-95.
- Kharilas PJ, Dodds WJ, Hogan WJ, Kern M, Arndorfer RC, Reece A. Esophageal peristaltic dysfunction in peptic esophagitis. *Gastroenterology.* 1986;91:897-904.
- Lock G, Holstege A, Lang B, Scholmerich J. Gastrointestinal manifestations of progressive systemic sclerosis. *Am J Gastroenterol.* 1997;92:763-71.
- Orlando RC. Esophageal epithelial defenses against acid injury. *Am J Gastroenterol.* 1994;89:548-52.
- Cameron AJ, Lagergren J, Henriksson C, Nyren O, Locke GR 3rd, Pedersen N. Gastroesophageal reflux disease in monozygotic and dizygotic twins. *Gastroenterology.* 2002;122:55-9.
- Romero Y, Cameron AJ, Schaid DJ, McDowell SK, Burgart LJ, Hardtke CL, Murray JA, Locke GR 3rd. Barrett's esophagus: prevalence in symptomatic relatives. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:1127-32.
- Mearin F. ERGE endoscopia-negativa y pirosis funcional: ¿ERGE de segunda? *Gastroenterol Hepatol.* 2001;24:2-8.
- Achem SR. Endoscopy-negative gastroesophageal reflux disease. The hypersensitive esophagus. *Gastroenterol Clin North Am.* 1999;28:893-904.
- Hirschowitz BI. Pepsin and the esophagus. *Yale J Biol Med.* 1999;72:133-43.
- Hirschowitz BI. A critical analysis, with appropriate controls, of gastric acid and pepsin secretion in clinical esophagitis. *Gastroenterology.* 1991;101:1149-58.
- Bjorkman DJ. Community issues in gastroesophageal reflux disease: what we know and what we do not know. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:S34-7.
- Campos GM, Peters GH, DeMeester TR, Oberg S, Crookes PF, Mason RJ. The pattern of esophageal acid exposure in gastroesophageal reflux disease influences the severity of the disease. *Arch Surg.* 1999;134:882-7.
- Lanas A, Santolaria S. Gastroesophageal reflux disease (GERD): current agents and future perspective. *Curr Pharm Des.* 2001;7:1-18.
- Achem SR. Acid inhibition in GERD-how much is enough? *Am J Gastroenterol.* 2004;99:997-9.
- Shiino Y, Filipi CJ, Tomonaga T, Awad ZT, Marsh RE. Does the duration of gastroesophageal reflux disease and degree of acid reflux correlate with esophageal function? *J Clin Gastroenterol.* 2000;30:56-60.
- Fein M, Peters JH, Chandrasoma P, Ireland AP, Oberg S, Ritter MP, et al. Duodenoesophageal reflux induces esophageal adenocarcinoma with exogenous carcinogen. *J Gastrointest Surg.* 1998;2:260-8.