



REVISTA DE  
GASTROENTEROLOGÍA  
DE MÉXICO

www.elsevier.es



## ■ Esófago

# Enfermedad por reflujo gastroesofágico: síndromes extra-esofágicos

Ramón Carmona-Sánchez

Hospital Ángeles, Centro Médico del Potosí. San Luis Potosí, S.L.P.

El consenso de Montreal, en un esfuerzo por definir y clasificar la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), separó las manifestaciones de este padecimiento en síndromes esofágicos y extra-esofágicos.<sup>1</sup> El mismo consenso dividió los síndromes extra-esofágicos en aquéllos con nexo establecido con la ERGE (tos, laringitis, asma, erosiones dentales) y aquéllos con vínculo propuesto con la enfermedad (faringitis, sinusitis, fibrosis pulmonar idiopática, otitis media recurrente). La forma de la ERGE en la cual el contenido gástrico alcanza la faringe y la laringe y provoca síntomas se ha denominado reflujo laringofaríngeo (RLF).<sup>2</sup> A continuación se presentan algunos de los trabajos más relevantes presentados durante la DDW 2011 en Chicago con respecto a los síndromes extra-esofágicos de la ERGE, con especial énfasis en el RLF.

## ■ Fisiopatología

La fisiopatología del RLF no se ha comprendido con claridad. Se han señalado como causas las relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior, las características del contenido gástrico (en especial la pepsina) y la sensibilidad de la laringe.<sup>2</sup> Los mecanismos de defensa epitelial se han investigado poco. Asaoka y colaboradores<sup>3</sup> determinaron la expresión *in vitro* de las proteínas que caracterizan a las uniones estrechas del epitelio de la laringe (claudina 1 y 3 y Zo-1) en ratas Wistar y hallaron que la claudina 3 y la Zo-1 se expresan en una sola lámina del lado luminal

del epitelio laríngeo, mientras que la claudina 1 no se expresa, lo cual representa una clara diferencia en comparación con el epitelio esofágico. Vardar y colaboradores<sup>4</sup> estudiaron a pacientes con tos crónica (con y sin relación sintomática con reflujo) y sujetos sanos mediante manometría de alta resolución. Encontraron que la presión residual intrabolo en el esfínter esofágico superior fue mayor en los pacientes con tos crónica y que el porcentaje de contracciones peristálticas primarias fue menor en personas con tos crónica con relación sintomática con el reflujo. Esto hace pensar que los mecanismos de depuración del contenido luminal de la faringe y el esófago proximal juegan un papel importante en la tos crónica.

## ■ Presentación clínica

Diversos síntomas laríngeos y respiratorios suelen vincularse con frecuencia con la ERGE, pero esta relación es controversial si no hay síntomas típicos de reflujo o daño de la mucosa esofágica. Oridate y colaboradores<sup>5</sup> evaluaron los hallazgos endoscópicos detectados en la garganta de 68 pacientes con síntomas laringofaríngeos de reflujo antes y después de un tratamiento de cuatro semanas con rabeprazol. Un otorrinolaringólogo evaluó a los pacientes, estableció la gravedad de los síntomas y obtuvo imágenes de la laringe que luego se presentaron a otros 15 otorrinolaringólogos que desconocían los síntomas y la etapa en relación con el tratamiento (antes o después del tratamiento). Los cambios en la laringe (edema, enrojecimiento,

**Correspondencia:** Antonio Aguilar No. 155, interior 510. Col. Burócratas del Estado, C.P. 78200, San Luis Potosí, S.L.P. Tel. 444 834 0552. **Correo electrónico:** rcarmonas1@prodigy.net.mx

granularidad y mucosidad de las diversas estructuras) se establecieron de acuerdo con una puntuación que establecía la gravedad. No se observó diferencia entre los grupos en los síntomas laríngeos antes y después del tratamiento con rabeprazol. Los individuos con menor puntuación en los cambios endoscópicos experimentaron dispepsia relacionada con el ácido con mayor frecuencia e intensidad. Con estos datos, los autores concluyeron que la intensidad de los síntomas laríngeos no se relaciona con la respuesta al rabeprazol. Los mismos investigadores establecieron la hipótesis de que existe un grupo de enfermos con cambios mínimos o no detectables en la laringoscopia que pueden ser “funcionales”.

Establecer una relación causal entre los síntomas respiratorios y el RGE tiene gran valor clínico, pero siempre ha sido difícil. Una forma de reconocer dicha relación causal consiste en observar la respuesta luego de la inhibición del ácido. Katzka y colaboradores<sup>6</sup> estudiaron a 80 pacientes con esofagitis erosiva grave (51 de grado C y 29 de grado D de Los Ángeles) antes e inmediatamente después de recibir omeprazol/bicarbonato de sodio por ocho semanas. Los investigadores evaluaron la presencia de tos seca, globus, dolor de garganta, tos nocturna, carraspeo y ronquera antes del tratamiento, así como su comportamiento en relación con la cicatrización de la esofagitis. Se observó una resolución completa de los síntomas respiratorios o laríngeos en dos de cada tres pacientes con cualquiera de estas molestias, si bien la cicatrización de las erosiones no predijo la mejoría.

## ■ Diagnóstico

El diagnóstico del RLF es un reto por múltiples factores. Más de la mitad de los pacientes con RLF no muestra síntomas típicos de la ERGE y los diversos métodos tienen muchas carencias que pueden llevar a un diagnóstico erróneo.<sup>2</sup> El examen endoscópico de la mucosa esofágica en pacientes con manifestaciones atípicas de la ERGE tiene una baja especificidad y sensibilidad, pero también una gran variabilidad interobservador, como quedó de manifiesto en el trabajo de Lee y colaboradores,<sup>7</sup> quienes encontraron esofagitis erosiva (según la clasificación de Los Ángeles) en más del 80% de una serie de pacientes asmáticos, contrario a lo informado con anterioridad en la mayor parte de los estudios similares.

Medir la exposición del esófago o la laringe, o ambos, al ácido ha sido un método diagnóstico ampliamente utilizado pero no exento de limitaciones.<sup>2</sup> En fecha reciente, la medición del pH intraesofágico combinada con impedancia eléctrica multicanal (pH-IEM) proporciona la posibilidad de conocer las características del reflujo: gas, líquido, ácido o no ácido, y ello podría aportar un mayor rendimiento diagnóstico a la prueba. Ribolsi y colaboradores<sup>8</sup> estudiaron a 61 pacientes con enfermedad por reflujo no erosiva (ERNE) mediante pH-IEM luego de recibir tratamiento con doble dosis de inhibidor de la bomba de protones (IBP). La mitad de los pacientes mostraba sólo síntomas extraesofágicos, la otra mitad tenía síntomas típicos y extraesofágicos y 36 de los 61 no habían evidenciado una respuesta satisfactoria al tratamiento. Los resultados obtenidos se compararon con los de 54 pacientes con ERNE que tuvieron buena respuesta al IBP y con voluntarios sanos. Los sujetos con síntomas extraesofágicos se caracterizaron por tener un mayor número de episodios de reflujo y una mayor proporción de reflujos débilmente ácidos y mixtos en comparación con aquéllos con ERNE y síntomas típicos o sanos. Aunque estos hallazgos podrían explicar la menor respuesta a la inhibición del ácido, los resultados obtenidos con pH-IEM no parecen predecir la respuesta al IBP en este grupo de enfermos. Ang y colaboradores<sup>9</sup> estudiaron a 42 personas con tos crónica, globus, ronquera o dolor de garganta mediante manometría, endoscopia y pH-impedancia sin efecto del IBP. Encontraron que, a pesar de que el 24% tenía un número elevado de episodios de reflujo en el esófago distal o proximal y que el 26% mostraba un tiempo elevado de exposición al bolo, sólo el 14% de los pacientes registraba una exposición anormal del esófago al ácido. Sólo uno de cada tres enfermos estudiados con pH-IEI evidenció algún hallazgo anormal por este método de estudio.

En consecuencia, los métodos que miden la exposición de la faringe y laringe al ácido carecen de una adecuada sensibilidad en este grupo de enfermos. Recientemente se ha desarrollado un sistema que permite detectar el ácido en medio líquido o aerosol en la hipofaringe, al colocar un catéter resistente a la desecación y que no requiere el contacto con tejido o líquidos, sin atravesar el esfínter esofágico superior. El sistema conocido como Dx-pH (ResTech Co. San Diego CA) se ha comparado con los sistemas convencionales

de pH-metría y se cuenta ya con valores normales obtenidos en sujetos sanos.<sup>10,11</sup> Sin embargo, Becker y colaboradores presentaron por primera vez una comparación directa entre el sistema Dx-pH y la pH-IEM.<sup>12</sup> Estudiaron a 20 pacientes con síntomas bucofaríngeos sospechosos de corresponder a manifestaciones extraesofágicas de la ERGE mediante la colocación simultánea de esta sonda y un catéter convencional de pH-IEM durante 24 h. Una vez retiradas ambas sondas, se realizó una nueva medición mediante el uso solo del catéter nasofaríngeo en el segundo día. La pH-metría faríngea fue anormal en 11 de 20 enfermos y la pH-IEM fue anormal en cinco de 20 enfermos (55% vs 20%, respectivamente). Sólo en seis de los 20 pacientes (30%) los resultados de ambos estudios coincidieron. Los hallazgos de la primera pH-metría faríngea se confirmaron con el segundo estudio en 14 de 20 pacientes (70%). Por consiguiente, aunque el catéter faríngeo tiene una aceptable reproducibilidad, los resultados obtenidos con este método no se correlacionan con los obtenidos por la medición convencional de pH-IEM. Esto abre la posibilidad a la existencia de otros factores productores o retenedores de ácido independientes de los episodios de reflujo.

La idea de poder establecer el diagnóstico de manifestaciones extraesofágicas de la ERGE mediante una prueba serológica es muy atractiva. Di Mario y colaboradores<sup>13</sup> realizaron un estudio para investigar si la gastrina y el pepsinógeno, como marcadores de la actividad de las glándulas oxínticas, podrían ayudar a diferenciar entre aquellos pacientes con manifestaciones extraesofágicas y aquéllos con manifestaciones típicas de la ERGE. Estudiaron a 81 pacientes con esofagitis erosiva, 90 con tos crónica, 25 con asma, 13 con dolor torácico no cardíaco, 11 pacientes con arritmia y 14 con apnea. En todos se realizó endoscopia, una estimación de la gravedad y frecuencia de sus síntomas, así como la determinación de gastrina, pepsinógeno 1 (PG1), pepsinógeno 2 (PG2) y la razón PG1/PG2. Todos los pacientes con síntomas típicos y atípicos tuvieron niveles bajos de gastrina. Los valores promedio de PG1 fueron significativamente más bajos en enfermos con tos crónica, asma, dolor torácico no cardíaco y apnea. No se identificó una relación con los niveles de PG2. La razón PG1/PG2 fue significativamente menor en pacientes con tos crónica. Por lo tanto, aunque los niveles de gastrina no parecen ser de utilidad para

diferenciar a los pacientes con ERGE típica y atípica, la determinación de PG1 podría ayudar a distinguir entre los diferentes grupos de la ERGE.

## ■ Tratamiento

Poco se ha avanzado en el tratamiento del RLP. El uso de IBP ha mostrado resultados decepcionantes; la combinación de IBP con antagonistas de los receptores H<sub>2</sub> de la histamina tampoco ha demostrado utilidad y la cirugía antirreflujo no se recomienda en pacientes que no han respondido a la inhibición del ácido.<sup>2</sup> Los estudios presentados en la DDW 2011 reflejan los mismos resultados. El estudio de Oridate<sup>5</sup> no mostró cambios endoscópicos ni diferencias significativas en los síntomas de pacientes con RLP luego de recibir rabeprazol. En el estudio de Katzka,<sup>6</sup> la mejoría de los síntomas respiratorios se logró apenas en dos de cada tres pacientes a pesar de la evidente presencia de reflujo ácido causante de lesiones tisulares esofágicas. La falta de respuesta sintomática a la inhibición profunda del ácido obliga a pensar en otras posibles causas de los síntomas.

En conclusión, los síndromes esofágicos (en especial el RLF) son un problema común y controversial en la práctica diaria debido a los síntomas y signos inespecíficos, la subjetividad y la falta de correlación entre los diferentes métodos diagnósticos, lo que se refleja en los decepcionantes resultados terapéuticos. El desarrollo de nuevos métodos de diagnóstico abre la posibilidad a mejores resultados en el futuro.

## 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. Barry DW, Vaezi MF. Laryngopharyngeal reflux: more questions than answers. *Cleve Clin J Med* 2010; 77: 327-34.
3. Asaoka D, Nagahara A, Oguro M, et al. The expression of tight protein in laryngeal epithelium. Sesión de carteles presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago, IL, USA. Sa 1222.
4. Vardar R, Sweis R, Anggiansah A, Wong T, Fox MR. Pharyngeal and esophageal dysmotility and dysfunction in patients with chronic cough: assessment by high-resolution manometry. Sesión de carteles presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago, IL, USA. Sa 1191.
5. Oridate N, Tokashiki R, Watanabe Y, Taguchi A, Kawamura O, Fujimoto K. Comparison of the laryngopharyngeal/esophageal symptoms between high and low endoscopic laryngeal findings in Japanese patients with laryngopharyngeal reflux symptoms. Sesión de carteles presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago, IL, USA. Sa 1221.
6. Katzka Da, Enders F, Romero Y, et al. Which chronic upper airway symptoms may be due to acid reflux? Sesión de carteles presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago, IL, USA. Sa 1211.
7. Lee YB, Lee DH, Shin CM, Kim N. Endoscopic findings of GERD and treatment effects of proton pump inhibitors (PPI's) in asthma patients. Sesión de carteles presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago, IL, USA. Mo 1120.

8. Ribolsi M, Balestrieri P, Emerenziano S, et al. Patients with extra-esophageal symptoms, compared to NERD patients with typical symptoms and healthy volunteers, are characterized by a higher number of reflux episodes and higher proportion of weakly acidic and mixed reflux. Sesión de carteles presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago, IL, USA. Sa 1214.
9. Ang D, Ang TL, Poh CH, et al. **Is combined multichannel intraluminal impedance-pH monitoring superior to the conventional 24 hour pH-meter in the evaluation of patients with laryngorespiratory symptoms suspected to be due to gastroesophageal reflux disease: a study in Asian patients.** Sesión de carteles presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago, IL, USA. 1201.
10. Sun G, Muddana S, Slaughter JC, et al. A new pH catheter for laryngopharyngeal reflux: normal values. *Laryngoscope* 2009; 119: 1639-43.
11. Ayazi S, Lipham JC, Hagen JA, et al. A new technique for measurement of pharyngeal pH: normal values and discriminating pH threshold. *J Gastrointest Surg* 2009; 13: 1422-9.
12. Becker V, Meining A, Graf S, Durst F, Schmid RM, Bajbouj M. First direct comparison of pharyngeal pH monitoring with combined pH/impedance monitoring in patients with suspected laryngopharyngeal reflux. Sesión de carteles presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago, IL, USA. Sa 1178.
13. Di Mario F, Gatta L, Fognini F, et al. **Pepsinogen I, II, ratio, and G-17 in patients with esophagitis and patients with extra-esophageal manifestations of GERD.** Sesión de carteles presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago, IL, USA. Sa 1224.