

Aspectos menos conocidos de la enfermedad por reflujo gastroesofágico: pirosis funcional y reflujo no ácido

Vicente Garrigues y Julio Ponce

Servicio de Medicina Digestiva. Hospital Universitari La Fe. Valencia. CIBERehd. Instituto de Salud Carlos III. Madrid. España.

RESUMEN

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) se define como un proceso patológico que aparece cuando el reflujo del contenido del estómago produce síntomas molestos y/o complicaciones. Según la presencia o no de esofagitis se ha clasificado en ERGE erosiva y no erosiva. La pirosis funcional se define por la presencia, durante al menos 6 meses, de sensación de quemazón retrosternal en ausencia de alteraciones estructurales o metabólicas, ERGE o trastornos motores que podrían ser causa de los síntomas. Actualmente, entre los pacientes con pirosis funcional no se incluyen los que presentan esófago sensible al ácido y los que mejoran con antisecretores, lo que la diferencia de la ERGE no erosiva. La ERGE se ha identificado habitualmente con el reflujo de ácido; sin embargo, la disponibilidad de nuevos métodos diagnósticos, como el Bilitec[®] y, sobre todo, la impedanciometría, ha permitido observar que el reflujo de material débilmente ácido, no ácido y gaseoso es capaz de producir síntomas molestos y complicaciones en algunos pacientes.

LESSER KNOWN ASPECTS OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE: NON-ACID REFLUX AND FUNCTIONAL PYROSIS

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is defined as a pathologic condition that develops when reflux of stomach contents produce annoying symptoms and/or complications. According to whether esophagitis is present, GERD is classified as being erosive and non-erosive. Functional pyrosis is defined by the presence of retrosternal burning for at least 6 months in the absence of structural or metabolic alterations, GERD, or motor disorders that could cause the symptoms. Currently, functional pyrosis does not include patients with an acid-sensitive esophagus or those who im-

prove with antiseecretory drugs, which differentiates this entity from non-erosive GERD. GERD has usually been identified with acid reflux. However, the availability of new diagnostic methods such as Bilitec[®] and, especially, impedance monitoring has revealed that acid, weakly acidic and gas reflux is able to produce distressing symptoms and complications in some patients.

INTRODUCCIÓN

Los avances producidos en el último cuarto de siglo sobre el conocimiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) son enormes y ello contrasta, paradójicamente, con la incertidumbre que todavía existe sobre muchos aspectos básicos de esta enfermedad. En los últimos años, los distintos grupos de trabajo que investigan esta enfermedad la han evaluado desde diferentes perspectivas, mediante el análisis crítico de la información disponible, buscando consensuar conclusiones válidas y aplicables a la práctica clínica¹⁻⁴. Pero, aun así, se mantienen grandes lagunas al respecto, entre ellas la falta de una definición de la enfermedad que haya podido aunar todo el espectro de manifestaciones clínicas y, a la vez, establecer límites diferenciales inequívocos con otras situaciones clínicas con las que puede confundirse.

Probablemente, la definición menos arriesgada es «enfermedad causada (relacionada) por (con) el reflujo gastroesofágico», que se establece de forma simplista a partir de la denominación dada a la enfermedad. En ella el reflujo gastroesofágico es el elemento crítico: la causa de la ERGE y la explicación de todas sus manifestaciones clínicas y, a la vez, objetivo terapéutico.

Recientemente, se constituyó un grupo de trabajo⁴ que se propuso como objetivo desarrollar una definición global y una clasificación de la enfermedad. Dada la heterogeneidad de la presentación clínica de la ERGE, se acordó definirla como «proceso patológico que aparece cuando el reflujo del contenido del estómago produce síntomas molestos y/o complicaciones». Un aspecto importante fue la consideración de que los síntomas deben tener un impacto negativo para el paciente, sin establecer puntos de cor-

CIBERehd está financiado por el Instituto de Salud Carlos III.

Correspondencia: Dr. J. Ponce.
Servicio de Medicina Digestiva. Hospital Universitari La Fe. Valencia.
CIBERehd. Instituto de Salud Carlos III.
Correo electrónico: jponce@medynet.com

Recibido el 14-12-2007; aceptado para su publicación el 17-12-2007.

te arbitrarios decididos por los médicos, lo que responde a un modelo de medicina centrada en el paciente. Para su diagnóstico se deben cumplir al menos dos de los tres criterios siguientes: síndrome clínico identificable, agente etiológico conocido, alteración anatómica consistente.

El paradigma para el diagnóstico de las enfermedades, en su concepción más tradicional, lleva implícito detectar anomalías anatómicas y/o fisiológicas que causan y explican sus síntomas y signos. No es el caso de los trastornos funcionales digestivos, cuyo diagnóstico se basa en una agrupación de síntomas que se considera una característica propia, una vez se han excluido las anomalías antes referidas. El hecho de que muchos pacientes con perfil sintomático de ERGE cursen sin esofagitis (alteración anatómica consistente) y que entre ellos haya casos en los que no es posible demostrar un reflujo patológico (agente etiológico) con los criterios y con los medios disponibles actualmente, se crea un área de confusión donde la diferenciación de la ERGE con un trastorno funcional esofágico (pirosis funcional) es difícil y compleja. Igualmente, la agrupación de síntomas que marca un criterio diferencial de los distintos tipos de trastorno funcional digestivo no equivale a una exclusividad de síntomas, ya que con frecuencia se comparten algunos, creando otras áreas de confusión por incertidumbre diagnóstica. A su vez, la sintomatología dominante ha motivado la estratificación de pacientes dentro de un mismo trastorno funcional digestivo; es el caso de la pirosis en pacientes que cumplen criterios de dispepsia y que, hace tiempo, condicionó la diferenciación de «dispepsia tipo reflujo»⁵. Desde hace años se asume que la pirosis, cuando es un síntoma dominante, no implica el diagnóstico de dispepsia sino el de ERGE o pirosis funcional^{6,7}. También hay argumentos respecto a la situación opuesta: pacientes con dispepsia funcional que cursan con dolor epigástrico pero sin pirosis en los que se constata un reflujo gastroesofágico ácido-patológico⁸.

Otro concepto arraigado en la tradición es asumir que el ácido es el elemento crítico del reflujo gastroesofágico y, de hecho, se incluye a la ERGE en el grupo de «enfermedades relacionadas con el ácido». Un avance importante es la consideración de que la ERGE es una enfermedad relacionada no sólo con el ácido. La disponibilidad de instrumentos que podían identificar un reflujo intestinal, como el Bilitec®, dieron pruebas de la existencia del reflujo duodenogastroesofágico y su relación con el reflujo acidogástrico⁹. Más recientemente, la impedanciometría esofágica^{10,11} ha abierto el espectro de posibilidades para identificar otras formas de reflujo, y con todo ello se ha ampliado la concepción de la ERGE por la posibilidad de que el agente causal pueda ser ácido débil, no ácido e incluso gaseoso⁴. En este nuevo escenario, fruto del incremento de los conocimientos sobre la enfermedad, surgen dos protagonistas principales a los que prestar atención: la pirosis funcional y el reflujo no ácido.

PIROSIS FUNCIONAL

De acuerdo con los criterios del Consenso Roma III⁷, en la actualidad se considera que los trastornos funcionales

TABLA I. Clasificación de los trastornos funcionales esofágicos

1. Pirosis funcional
2. Dolor torácico funcional de presumible origen esofágico
3. Disfagia funcional
4. Globo

esofágicos consisten en síntomas crónicos que tipifican enfermedades esofágicas, los cuales carecen de una base estructural o metabólica identificable. Estos trastornos se clasifican en cuatro tipos, y la pirosis funcional es uno de ellos (tabla I). Esta clasificación se ha modificado respecto a la considerada en los criterios de Roma II⁶, en la que también se incluía la rumiación y los trastornos esofágicos funcionales inespecíficos. Se han señalado cuatro requisitos diagnósticos que deben cumplirse en todos los casos: *a)* exclusión de alteraciones estructurales o metabólicas que pudieran ser causa de los síntomas; *b)* el concepto de cronicidad requiere que el inicio de los síntomas se haya producido al menos 6 meses antes del diagnóstico y que los síntomas hayan estado presentes al menos durante los últimos 3 meses; *c)* debe excluirse la existencia de ERGE, y *d)* debe excluirse la existencia de un trastorno motor con base histopatológica (acalasia o esclerodermia con afectación esofágica).

Concepto

La pirosis funcional se define como la existencia de sensación de quemazón retrosternal que cumple los criterios de trastorno funcional esofágico establecidos en el párrafo anterior¹¹ (tabla II). Se ha producido un cambio significativo respecto a los criterios de Roma II⁶ en la relación de este trastorno funcional con la ERGE. Actualmente se considera que si hay una relación temporal entre la aparición de pirosis y la presentación de reflujo ácido, o si los síntomas mejoran al ser tratados con inhibidores de la bomba de protones (IBP), el paciente debe ser diagnosticado de ERGE, aun cuando no se registre reflujo ácido anormal. Es decir, no se incluye al esófago sensible al ácido en el diagnóstico de pirosis funcional¹² y se reconoce el valor diagnóstico del ensayo terapéutico con IBP que, a pesar de no ser una prueba específica, la falta de respuesta sintomática con ella posee un elevado valor predictivo negativo para la ERGE¹³. Es posible que en el futuro inmediato aún se perfile más el diagnóstico de pirosis funcional si se valoran los episodios de reflujo débilmente ácido (valores de pH entre 4 y 7) y la posibili-

TABLA II. Criterios diagnósticos para la pirosis funcional

- Deben cumplirse todos los siguientes criterios:
1. Molestia o dolor quemante retrosternal
 2. Falta de evidencia de que el reflujo gastroesofágico ácido sea la causa de los síntomas
 3. Ausencia de trastorno motor esofágico con base histopatológica
- Los criterios deben cumplirse durante los últimos 3 meses, con inicio de los síntomas al menos 6 meses antes del diagnóstico

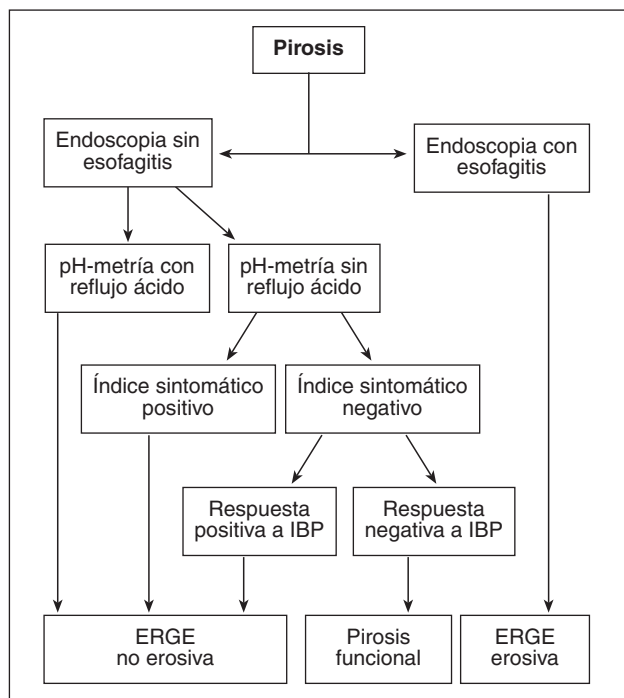


Fig. 1. Algoritmo de clasificación de los pacientes con pirosis funcional. ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico; IBP: inhibidores de la bomba de protones.

dad de considerar el reflujo no ácido gracias a la medida de la impedancia esofágica.

Según la presencia o ausencia de esofagitis detectada por endoscopia, el registro de exposición excesiva al ácido con pH-metría esofágica, la asociación de la pirosis a los episodios de reflujo ácido y la respuesta al ensayo terapéutico con IBP, los pacientes con pirosis pueden ser clasificados en varios grupos: ERGE erosiva, ERGE no erosiva y pirosis funcional⁷ (fig. 1).

Algunos¹⁴ consideran que estos 3 grupos constituyen un espectro continuo de una misma enfermedad, la ERGE, y que los pacientes muestran en ellos una evolución habitualmente progresiva. Por el contrario, otros autores¹⁵ consideran que se trata de procesos diferentes, especialmente la pirosis funcional, que mostraría características diferenciales básicas con las otras dos afecciones; además, no se produciría necesariamente una evolución a través de ellas y, si ésta ocurriera, no sería necesariamente unidireccional y progresiva hacia formas más graves de enfermedad.

Epidemiología

La pirosis es un síntoma muy frecuente. Su prevalencia en la población occidental adulta se ha estimado en torno a un 20-40%⁷, aunque sólo un 10-20% de los casos se diagnostica de ERGE^{4,16}. Se sabe que hasta en un 70% de los pacientes con ERGE la esofagoscopia es normal, es decir, padecen una ERGE no erosiva y, al menos, en el 50% de ellos la pH-metría esofágica es normal^{17,18}.

El diagnóstico de ERGE no erosiva se basa en la ausencia de lesiones detectadas a la visión endoscópica, por lo que también se ha denominado «ERGE endoscopia negativa». Es posible que esté sobrestimada por dos razones: una por falso negativo de la endoscopia si se realiza cuando el paciente ha recibido tratamiento antisecretores que cicatriza la esofagitis; la otra razón es simplemente que pasen inadvertidas algunas alteraciones debido a la capacidad de resolución de los actuales endoscopios de uso convencional. En este contexto cabe hacer mención de una alteración, la dilatación de los espacios intercelulares, propuesta como marcador morfológico de ERGE¹⁹. Es relevante que la presenten y con igual magnitud los pacientes con ERGE sintomática erosiva y no erosiva, incluso cuando estos últimos se diferencian según tengan o no exposición ácida anormal en el esófago distal determinada por pH-metría, y se ha encontrado tanto en esófago distal como proximal^{20,21}.

No se dispone de una información definitiva que permita conocer con qué frecuencia consultan al médico los pacientes con pirosis, ni la prevalencia de esófago hipersensible y de reflujo débilmente ácido y no ácido, por lo que no es posible conocer a ciencia cierta la prevalencia de la pirosis funcional. Sin embargo, se ha indicado que menos de un 10% de los pacientes que consultan por pirosis cumpliría criterios de pirosis funcional²².

Fisiopatología

Diversos estudios han descrito mecanismos fisiopatológicos en pacientes con pirosis funcional que sugieren que se trata de una población diferente de los pacientes con ERGE, con o sin esofagitis, y la población normal¹⁵. Se han implicado factores neurológicos periféricos y centrales en la aparición de los síntomas^{7,15,23}. Múltiples estudios^{7,15,24,25} han demostrado que hay una hipersensibilidad visceral esofágica a diferentes estímulos (distensión con balón, perfusión de ácido o estimulación eléctrica) en pacientes con pirosis funcional respecto a los pacientes con ERGE e individuos normales. También se ha sugerido la existencia de una hipersensibilidad al reflujo débilmente ácido⁷.

Por otra parte, se ha demostrado que los potenciales evocados corticales en respuesta a la distensión esofágica con balón y a la perfusión de ácido son mayores en la pirosis funcional que en los individuos normales²⁶. Otros estudios que valoran en los pacientes con pirosis funcional la respuesta sintomática a la distensión esofágica y a la perfusión de ácido^{27,28} han encontrado resultados contradictorios que sugieren que estos pacientes constituyen un grupo heterogéneo y que en un subgrupo de ellos el reflujo gastroesofágico sería un factor fisiopatológico muy poco probable. En general, la sensibilidad de los mecanorreceptores a la distensión esofágica es un fenómeno mucho más presente que la sensibilidad de los quimiorreceptores al ácido. Algunos estudios^{22,29} han mostrado que en la pirosis funcional la aparición de síntomas se asocia con poca frecuencia a la existencia de reflujo ácido, por lo que deben estar implicados otros factores.

Finalmente, si bien no se han encontrado diferencias psicológicas en pacientes con ERGE no erosiva según el nivel de exposición ácida del esófago, se ha observado que los pacientes cuya pirosis no se correlaciona con episodios de reflujo ácido padecen un mayor grado de ansiedad y somatización que los que presentan síntomas asociados al reflujo³⁰.

En suma, hay muchas razones que sugieren que los pacientes con pirosis funcional poseen una hipersensibilidad esofágica a diferentes estímulos y que la respuesta sintomática puede ser modulada por factores psicológicos. Este comportamiento los diferencia de los pacientes con ERGE erosiva y no erosiva, así como de los individuos normales.

Diagnóstico

El diagnóstico de la pirosis funcional requiere la interpretación juiciosa de un número reducido de datos clínicos obtenidos mediante la anamnesis inicial y el seguimiento de los pacientes con pirosis, así como de la indicación racional de la endoscopia digestiva alta, de la manometría y pH-metría esofágicas y de la prueba con IBP, que confirmen la ausencia de ERGE, de alteraciones estructurales esofágicas y de trastornos motores con base histopatológica.

El primer objetivo del proceso diagnóstico es descartar mediante la anamnesis un posible origen extraesofágico de los síntomas. Es importante descartar la presencia de cardiopatía isquémica en pacientes con dolor quemante retrosternal, especialmente si hay factores de riesgo de una enfermedad coronaria. Mediante la anamnesis se debe verificar que la pirosis se inició al menos 6 meses antes y que ha estado presente durante los últimos 3 meses, es decir, su perfil de cronicidad.

La indicación de pruebas diagnósticas suele realizarse en pacientes con pirosis que no se alivia con el tratamiento mediante IBP. En algunos de estos pacientes puede haberse realizado previamente una endoscopia alta que debe ser normal (realizada en momento adecuado) para considerar el diagnóstico de pirosis funcional y, si no se hubiera realizado, debe ser la primera prueba que se practique. Pero en cualquier caso, no debe olvidarse la posibilidad de falso negativo de la endoscopia que debe sospecharse cuando hay un antecedente inmediato de tratamiento efectivo de la ERGE.

Mediante pH-metría esofágica es posible medir la exposición al ácido del esófago, que se exige sea normal para llegar al diagnóstico de pirosis funcional. Además, si el paciente presenta síntomas durante el registro, ello permite valorar si se asocian o no a la aparición de episodios de reflujo ácido (índice sintomático); de ser así, se excluye el diagnóstico de pirosis funcional, aunque la magnitud de la exposición ácida sea normal. La realización de una manometría esofágica, que precede obligatoriamente a la pH-metría, permite excluir la presencia de un trastorno motor, como la acalasia esofágica o la esclerodermia con afectación esofágica, que podrían ser causa de pirosis.

Mediante la medida de la impedancia intraesofágica simultánea con la pH-metría es posible detectar episodios de reflujo débilmente ácido y no ácido. Si bien en la actualidad no hay una opinión consensuada y definitiva sobre la relación entre pirosis funcional y reflujo no ácido, es previsible que la existencia de este tipo de reflujo acabe por ser excluyente para el diagnóstico de pirosis funcional.

Tratamiento

Dado el carácter subjetivo de la totalidad de las manifestaciones en la pirosis funcional, el objetivo del tratamiento debe ser conseguir el alivio suficiente de la sintomatología y la mejora de la calidad de vida relacionada con la salud, con el menor gasto económico posible.

En la selección y la evaluación del tratamiento debe tenerse en cuenta que, en comparación con la ERGE erosiva y no erosiva, la pirosis funcional suele ser más sintomática, suele presentar una mayor alteración de la calidad de vida, en general responde peor a los fármacos antisecretores^{14,31} y cursa sin complicaciones.

La mayor parte de la información publicada se refiere al tratamiento de la esofagitis por reflujo. Algunos autores han valorado diferentes tratamientos, procinéticos y anti-secretores, en el manejo de los pacientes con ERGE sin esofagitis, entre los que se encuentran los que presentan pirosis funcional. Sin embargo, muy pocos estudios han analizado el tratamiento en pacientes con pirosis y endoscopia y pH-metría normales.

En los pacientes con una pirosis funcional, según los criterios diagnósticos previos, el tratamiento con IBP (omeprazol 20 mg/día) consigue el alivio completo de los síntomas en la tercera parte de los casos y un control suficiente en la mitad de ellos. Estas cifras son inferiores a las observadas en pacientes con esofagitis, lo que indica que en muchos de ellos la génesis de la pirosis podría no estar relacionada con la presencia de reflujo ácido¹⁸. Según los conceptos actuales, serían justamente estos pacientes sin respuesta al tratamiento con IBP los que deberían ser diagnosticados de pirosis funcional.

Se ha sugerido que los analgésicos viscerales, como los antidepressivos tricíclicos en dosis bajas u otros antidepressivos, así como la psicoterapia, podrían ser eficaces en estos pacientes; sin embargo, no hay ensayos clínicos controlados que confirmen estos datos.

REFLUJO NO ÁCIDO

El reflujo gastroesofágico consiste en el paso retrógrado del contenido gástrico al esófago. Clásicamente, este concepto se ha asimilado al paso de contenido ácido, dado que sólo era posible medirlo mediante pH-metría, la cual no permite detectar los episodios de reflujo que no producen una disminución en el pH intraesofágico. La posterior disponibilidad de otras técnicas, como el Bilitec® y, más recientemente, la medida de la impedancia intraesofágica, ha permitido el registro de episodios de reflujo gastroesofágico no ácido. En la tabla III se presenta los conceptos

TABLA III. Clasificación de los diferentes tipos de reflujo

A. Según el pH del material refluído:
Reflujo ácido: episodios de reflujo que reducen el pH esofágico por debajo de 4
Reflujo ácido sobreimpuesto: episodio de reflujo ácido que ocurre cuando el pH esofágico es inferior a 4
Reflujo débilmente ácido: episodio de reflujo que resulta en un pH esofágico entre 4 y 7
Reflujo débilmente alcalino: episodio de reflujo que no provoca el descenso del pH esofágico por debajo de 7
B. Según el estado físico del material refluído:
Reflujo líquido: episodio de reflujo que produce una disminución de la impedancia intraesofágica
Reflujo de gas: episodio de reflujo que produce un aumento de la impedancia intraesofágica
Reflujo mixto: episodio de reflujo que produce un aumento y una disminución secuenciales, en cualquier orden, de la impedancia intraesofágica
C. Según la composición química del material refluído:
Reflujo biliar: cuando se detecta un incremento en la concentración de bilirrubina en el esófago, mediante Bilitec®

de los diferentes tipos de reflujo según la información disponible en la actualidad³². Como se puede observar, la clasificación tiene en cuenta el grado de acidez del material refluído (reflujo ácido/reflujo débilmente ácido/reflujo no ácido), su composición química (reflujo biliar) y su estado físico (reflujo líquido/reflujo de gas).

Reflujo ácido

Se ha acordado considerarlo cuando desciende el pH intraesofágico por debajo de 4, provocado por el paso retrógrado de contenido gástrico (por tanto, en ausencia de ingesta de material ácido). Su medida se ha realizado clásicamente mediante la pH-metría, aunque diferentes aspectos técnicos cuestionan su fiabilidad. Entre otros, la estandarización de la lectura del registro, la deglución de material ácido y los cambios de posición de la sonda de pH respecto al esófago pueden dificultar la adecuada interpretación del registro³³. La medida simultánea del pH y de la impedancia esofágica ofrece una mejora significativa para la interpretación de las situaciones dudosas³².

Un comentario especial merecen los episodios de reflujo que ocurren cuando el pH esofágico ya se encuentra en valores inferiores a 4. En estos casos, referidos como «reflujo ácido sobreimpuesto», la pH-metría suele ser inadecuada para su detección, ya que con frecuencia los cambios de pH no se producen o son mínimos³⁴. También en esta situación, la medida simultánea del pH y de la impedancia esofágicas es la mejor solución³⁵.

Reflujo débilmente ácido

Se refiere a los episodios de reflujo gastroesofágico que provocan una disminución del pH esofágico hasta valores entre 4 y 7. No considerar estos episodios supone una subestimación del reflujo gastroesofágico, especialmente en el período posprandial, cuando el pH gástrico suele encontrarse en valores superiores a 4. Esta circunstancia es especialmente importante en niños, sobre todo en lactantes, dada la elevada frecuencia de sus ingestas³². En ellos

se ha estimado que más de dos tercios de los episodios de reflujo no producen una disminución del pH esofágico por debajo de 4³⁶. Si bien este tipo de reflujo gastroesofágico puede detectarse mediante la pH-metría esofágica, analizando los descensos de pH superiores a un punto, aun cuando no alcancen el pH de 4, el uso combinado de pH-metría y medida de la impedancia mejora su detección.

Reflujo no ácido

Previamente, este término se ha utilizado para denominar los episodios de reflujo que no producen un descenso del pH esofágico, para los que producen descensos de pH que no alcanzan el valor de 4, para los que producen descensos de pH inferiores a un punto, e incluso para el reflujo de bilis. En la actualidad se ha consensuado que se trata de episodios de reflujo gastroesofágico que no producen un descenso del pH esofágico por debajo de 7³². Se ha indicado que este término debería ser sustituido por el de «reflujo débilmente alcalino».

En los casos en que el episodio de reflujo, detectado por medida de la impedancia, ocurre cuando el pH esofágico es inferior a 7 y no se producen modificaciones en dicho pH, debería aplicarse el término de «reflujo débilmente ácido». Esta situación es especialmente frecuente en los neonatos, en quienes el pH gástrico suele ser superior al esofágico³⁶. Su registro sólo es posible realizarlo mediante el uso simultáneo de pH-metría y medida de la impedancia.

Reflujo biliar

Consiste en el reflujo de contenido duodenal al esófago, marcado por la detección de bilirrubina. También se denomina reflujo duodeno-gástrico-esofágico o reflujo de bilirrubina. Puede acompañar tanto al reflujo ácido como al débilmente ácido o al débilmente alcalino. Su registro requiere el uso del Bilitec®.

Reflujo de gas

La introducción de la medida de la impedancia esofágica permite distinguir el estado físico del material refluído, líquido o gaseoso. El reflujo líquido se registra como un descenso retrógrado de la impedancia al menos en 3 puntos de registro en el esófago distal. El reflujo de gas se define por un aumento retrógrado o simultáneo de la impedancia en dos segmentos esofágicos, independiente de la deglución³².

En pacientes con ERGE, el reflujo mixto de gas y líquido es más frecuente que el reflujo exclusivamente líquido³⁷. En estos casos de reflujo mixto, cualquiera de los dos puede preceder al otro.

Epidemiología

La frecuencia en la que el reflujo no ácido es causa de síntomas se desconoce actualmente. Se han realizado

aproximaciones a esta información valorando el porcentaje de pacientes con síntomas de ERGE que no mejoran completamente sus síntomas mediante tratamiento con IBP; sin embargo, en esta cohorte de pacientes varias causas podrían justificar la falta de respuesta.

Una mejor aproximación se ha realizado practicando un estudio combinado del pH y de la impedancia esofágica en este tipo de pacientes sin respuesta completa al tratamiento con antisecretores. En el estudio de Mainie et al³⁸, un 37% de los pacientes con síntomas persistentes, a pesar de recibir una doble dosis de IBP, tenía síntomas asociados a reflujo no ácido. En el estudio de Zerbib et al³⁹ se obtuvo una cifra similar: un 32% de pacientes con síntomas persistentes tenía síntomas asociados a reflujo no ácido.

La prevalencia del reflujo no ácido en los pacientes respondedores al tratamiento antisecretores y en los pacientes con manifestaciones extraesofágicas se desconoce en la actualidad.

Cómo se manifiesta

No se dispone de una información clara acerca de cuáles son y, sobre todo, con qué frecuencia aparecen las manifestaciones clínicas en el reflujo no ácido. Algunos estudios recientes que valoran la asociación de síntomas con los episodios de reflujo ácido y no ácido, mediante la realización simultánea de pH-metría y registro de la impedancia esofágica están comenzando a aportar datos a este respecto.

Vela et al⁴⁰ valoraron la presencia de síntomas de reflujo (pirosis, sabor a ácido y regurgitación) y su asociación a episodios de reflujo ácido y no ácido, en período posprandial, en 5 pacientes con ERGE antes y después del tratamiento con omeprazol, mediante registro simultáneo de pH e impedancia esofágica. El número total de episodios de reflujo fue similar antes y después del tratamiento, aunque el porcentaje de episodios de reflujo ácido fue significativamente mayor antes que después del tratamiento, y el de episodios de reflujo no ácido fue mayor después. La presencia de cualquier síntoma fue mayor durante los reflujos ácidos (cerca de un 70%) frente a los no ácidos (cerca de un 40%). Esta diferencia se justificó por la presencia de pirosis y sabor ácido, que fueron significativamente más frecuentes durante los reflujos ácidos; sin embargo, no hubo diferencias entre la frecuencia de regurgitación en los reflujos ácidos y los no ácidos.

Zerbib et al³⁹ obtuvieron resultados similares, observando que la presencia de pirosis asociada a episodios de reflujo no ácido es significativamente inferior que la asociada a reflujos ácidos. Por el contrario, la regurgitación se asocia con más frecuencia a episodios de reflujo no ácido.

En pacientes con síntomas de reflujo persistentes a pesar de recibir tratamiento con IBP se ha observado^{38,39} que más de la mitad de los episodios de síntomas no se asocian a ningún tipo de reflujo. En el resto de pacientes, los síntomas se asocian habitualmente a un reflujo no ácido.

Tampoco se dispone de información definitiva acerca de

si este tipo de reflujo no ácido es capaz de producir síntomas extraesofágicos. En pacientes con tos crónica se ha observado que alrededor de un 30% de los episodios de tos estarían asociados a un reflujo no ácido⁴¹, y en una cuarta parte de los casos habría una asociación entre reflujo no ácido y tos⁴². En el estudio de Zerbib et al³⁹ la tos fue el segundo síntoma que con mayor frecuencia se asociaba a reflujo no ácido, después de la regurgitación, que fue el primero.

Cómo se diagnostica

En la práctica clínica, la sospecha de existencia de reflujo no ácido se establece en varias situaciones clínicas (tabla IV), especialmente en pacientes que presentan síntomas de reflujo gastroesofágico a pesar de recibir un tratamiento adecuado con IBP.

En estos casos, la realización de una pH-metría esofágica aislada sólo permite valorar la presencia de reflujo ácido no controlado por el tratamiento y, por tanto, es insuficiente para una evaluación completa. La valoración de la existencia de reflujo débilmente ácido, débilmente alcalino o de gas requiere el registro simultáneo del pH y de la impedancia esofágica. Si queremos saber si hay reflujo biliar, se precisaría la realización de un estudio con Bilitec®.

Registro de la impedancia intraluminal

Se realiza mediante una sonda intraesofágica que dispone de varios pares de electrodos anulares localizados en diferentes puntos a lo largo del esófago. Se establece una corriente eléctrica alterna entre cada par de electrodos anulares y se mide la resistencia o impedancia al paso de la corriente, que es inversa a la conductividad del medio^{11,43}. Con el esófago vacío la impedancia se sitúa en un nivel medio, afín a la conductividad de la pared esofágica. Si el medio es líquido (deglución o reflujo líquidos), la conductividad es alta, lo que reduce claramente la impedancia. Si el medio es gaseoso, la conductividad es baja y ello aumenta la impedancia. La existencia de varios pares de electrodos a lo largo del esófago permite valorar la dirección anterógrada o retrógrada del material líquido o gaseoso y, en el caso del reflujo, su alcance y duración. La sonda incorpora uno o más electrodos de pH que permiten valorar la acidez del material refluído, lo que permite calificar el reflujo como ácido, ácido sobreimpuesto, débilmente ácido o débilmente alcalino.

TABLA IV. Situaciones clínicas que permiten sospechar la presencia de reflujo no ácido

Síntomas o lesiones de ERGE persistentes durante el tratamiento antisecretores adecuado
Síntomas de ERGE en pacientes con aclorhidria
Tos crónica de causa incierta
Rumiación
Eruetos excesivos

ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico.

Bilitec®

Esta técnica se basa en la detección mediante espectrofotometría de bilirrubina en la luz esofágica. Su presencia equivale a la existencia de reflujo duodeno-gastro-esofágico¹⁰. Diferentes aspectos técnicos, en especial la necesidad de consumir una dieta preferentemente líquida durante la realización de la prueba, han limitado su utilidad.

Mediante este método se ha podido observar que el reflujo biliar acompaña con frecuencia al reflujo ácido en pacientes con ERGE, y que el tratamiento con IBP reduce tanto el reflujo ácido como el reflujo biliar⁴⁴.

Aunque se ha sugerido que por sí solo el reflujo biliar es una causa infrecuente de enfermedad esofágica⁹, se ha indicado que podría ser significativo en pacientes con ERGE que continúan presentando síntomas a pesar de recibir un tratamiento correcto con IBP⁴⁵.

Tratamiento

El tratamiento del reflujo no ácido se plantea en pacientes inicialmente diagnosticados de ERGE que mantienen síntomas o lesiones esofágicas tras un período suficientemente prolongado de tratamiento con IBP en dosis altas. En estos casos debe demostrarse mediante pH-metría que el tratamiento antisecretores ha controlado la aparición de reflujo ácido, y mediante medida de la impedancia, con o sin Bilitec®, que se producen episodios de reflujo no ácido. Desafortunadamente, la información disponible acerca de la eficacia de las medidas terapéuticas sugeridas posee un grado de evidencia bajo.

En primer lugar, parece razonable, aunque ningún estudio ha demostrado su utilidad, indicar cambios en el estilo de vida. Entre ellos, debe indicarse una dieta baja en contenido graso, comidas poco abundantes, evitar el decúbito inmediatamente tras la ingesta, suprimir el alcohol y el tabaco y elevar la cabecera de la cama.

Se ha sugerido el uso de fármacos procinéticos y alcalinos, como el alginato, aunque su utilidad está por demostrar. Varios estudios han evaluado la utilidad de baclofen, un agonista de los receptores del ácido gamma-aminobutírico (GABA-B). Se ha sugerido que este fármaco disminuiría la frecuencia de las relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior. Otros autores^{46,47} han indicado que reduce la frecuencia de reflujo posprandiales, tanto ácidos como no ácidos. Incluso un estudio controlado con placebo⁴⁸ indica que reduce los síntomas y el reflujo posprandial. Se requiere más información antes de que este fármaco pueda ser incorporado a nuestro arsenal terapéutico.

Finalmente, parece razonable pensar que la realización de una funduplicatura puede ser igualmente eficaz para controlar tanto el reflujo ácido como el no ácido. El punto clave a este respecto es confirmar con seguridad en qué pacientes es el reflujo no ácido el responsable de la persistencia de síntomas o de lesiones tras el tratamiento antisecretores. En un estudio⁴⁹ se realizó una funduplicatura de Nissen por vía laparoscópica en una serie de pacientes con síntomas de ERGE persistentes, a pesar de un trata-

miento con IBP en dosis altas. En todos los pacientes se realizó un estudio simultáneo de pH e impedancia esofágicas y en la mayoría de los casos se identificó un índice sintomático positivo, lo que indica la asociación de reflujo no ácido con los síntomas presentes. En la mayoría de los pacientes con un índice sintomático positivo se produjo una mejoría clínica completa o muy importante tras la cirugía. Sin embargo, en el único paciente con índice sintomático negativo no se produjo mejoría clínica. Si bien estos resultados apoyan la realización de una funduplicatura en estos casos, se precisa mayor información al respecto.

Como conclusión, los pacientes con síntomas o lesiones de ERGE persistentes tras un tratamiento adecuado mediante antisecretores, en quienes la pH-metría y la medida de la impedancia indican la presencia de reflujo no ácido como probable causa, deberían tratarse con cambios en el estilo de vida. A los pacientes que no experimentan mejoría y presentan una alteración de su calidad de vida relacionada con la salud se les debería indicar la realización de una funduplicatura, y advertirles que no hay una seguridad definitiva acerca de su eficacia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dent J, Brun J, Fendrick AM, Fennerty MB, Janssens J, Kahrilas PJ, et al; Genval Workshop Group. An evidence-based appraisal of reflux disease management. The Genval Workshop Report. *Gut*. 1999;44 Suppl 2:1-16.
2. Fass R. Towards a consensus in symptomatic gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2003;98 Suppl:1-54.
3. Dent J, Armstrong D, Delaney B, Moayyedi P, Talley NJ, Vakil N, on behalf of the workshop participants. Symptom evaluation in reflux disease. Proceedings of a workshop held in Marrakech, Morocco. *Gut*. 2004;53 Suppl 4:1-65.
4. Vakil N, Van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R, and the Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:1900-20.
5. Talley NJ, Zinsmeister AR, Schlegel CD, Melton III LJ. Dyspepsia and dyspepsia sub-groups: a population-based study. *Gastroenterology*. 1992;102:1259-68.
6. Clouse RE, Richter JE, Heading RC, Janssens J, Wilson JA. Functional esophageal disorders. *Gut*. 1999;45 Suppl 2:31-6.
7. Galmiche JP, Clouse RE, Bálint A, Cook IJ, Kahrilas PJ, Patterson WG, et al. Functional esophageal disorders. *Gastroenterology*. 2006;130:1459-65.
8. Tack J, Caenepeel P, Arts J, Lee KJ, Sifrim D, Janssens J. Prevalence of acid acid reflux in functional dyspepsia and its association with symptom profile. *Gut*. 2005;54:1370-6.
9. Vaezi MF, Richter JE. Role of acid and duodenogastroesophageal reflux in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*. 1996;111:1192-9.
10. Hirano I. Review article: modern technology in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease: Bilitec, intraluminal impedance and Bravo capsule pH monitoring. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23 Suppl 1:12-24.
11. Bredenoord AJ, Tutuian R, Smout AJPM, Castell DO. Technology review: esophageal impedance monitoring. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:187-94.
12. Watson RGP, Tham TCK, Johnston BT, McDoyall NI. Double blind cross-over placebo controlled study of omeprazole in the treatment of patients with reflux symptoms and physiological levels of acid reflux: the «sensitive esophagus». *Gut*. 1997;40:587-90.
13. Numans ME, Lau J, De Wit NJ, Bonis PA. Short-term treatment with proton-pump inhibitors as a test for gastroesophageal

- reflux disease. A meta-analysis of diagnostic test characteristics. *Ann Intern Med.* 2004;140:518-27.
14. Fry LC, Mönkemüller K, Malfertheiner P. Functional heartburn, nonerosive reflux disease, and reflux esophagitis are all distinct conditions: a debate: con. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2007;10:305-11.
15. Navarro-Rodríguez T, Fass R. functional heartburn, nonerosive reflux disease, and reflux esophagitis are all distinct conditions: a debate: pro. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2007;10:294-304.
16. Ponce J, Vegazo O, Beltrán B, Jiménez J, Zapardiel J, Calle D, et al. Prevalence of gastro-oesophageal reflux disease in Spain and associated factors. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23:175-83.
17. Dickman R, Fass R. Functional heartburn. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2005;8:285-91.
18. Lind T, Havelund T, Carlsson R, Anker-Hansen O, Glise H, Hernqvist H, et al. Heartburn without oesophagitis: efficacy of omeprazole therapy and features determining therapeutic response. *Scand J Gastroenterol.* 1997;32:974-9.
19. Tobey NA, Carson JL, Alkiek RA, Orlando RC. Dilated intercellular spaces: a morphological feature of acid reflux-damaged human esophageal epithelium. *Gastroenterology.* 1996;111:1200-5.
20. Caviglia R, Ribolsi M, Maggiano N, Gabbriellini AM, Emerenziani S, Guarino MP, et al. Dilated intercellular spaces of esophageal epithelium in nonerosive reflux disease patients with physiological esophageal acid exposure. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:543-8.
21. Caviglia R, Ribolsi M, Gentile M, Rabitti C, Emerenziani S, Guarino MPL, et al. Dilated intercellular spaces and acid reflux at the distal and proximal oesophagus in patients with non-erosive gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25:629-36.
22. Martínez SD, Malagon IB, Garewal HS, Cui H, Fass R. Non-erosive reflux disease (NERD): acid reflux and symptom patterns. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17:537-45.
23. Fass R, Tougas G. Functional heartburn: the stimulus, the pain, and the brain. *Gut.* 2002;51:885-92.
24. Hobson A, Matthews P, Furlong P, Aziz Q. The role of esophageal afferent pathway sensitivity in non-erosive reflux disease. *Gastroenterology.* 2004;126:128.
25. Fass R, Tougas G. Functional heartburn: the stimulus, the pain, and the brain. *Gut.* 2002;51:885-92.
26. Yang M, Li ZS, Xu XR, Fang DC, Zou DW, Xu GM, et al. Characterization of cortical potentials evoked by esophageal balloon distention and acid perfusion in patients with functional heartburn. *Neurogastroenterol Motil.* 2006;18:292-9.
27. Rodríguez-Stanley S, Robinson M, Earnest DL, Greenwood-Van Meerveld B, Miner PB Jr. Esophageal hypersensitivity may be a major cause of heartburn. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:628-31.
28. Shapiro M, Green C, Bautista JM, Peru RL, Malagon IB, Corvo M, 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;101:1084-91.
29. Frazzoni M, De Micheli E, Zentilin P, Savarino V. Pathophysiological characteristics of patients with non-erosive reflux disease differ from those of patients with functional heartburn. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20:81-8.
30. Johnston BT, Lewis SA, Collins JS, McFarland RJ, Love AH. Acid perception in gastro-oesophageal reflux disease is dependent on psychosocial factors. *Scand J Gastroenterol.* 1995;30:1-5.
31. Trivedi A, Long JD. Heartburn refractory to proton-pump inhibitors. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2007;10:47-56.
32. Sifrim D, Castell D, Dent J, Kahrlas PJ. Gastro-oesophageal reflux monitoring: review and consensus report on detection and definitions of acid, non-acid, and gas reflux. *Gut.* 2004;53:1024-31.
33. Weusten BL, Roelofs JM, Akkermans LM, Vanberge-Henegouwen GP, Smout AJ. Objective determination of pH thresholds in the analysis of 24 h ambulatory oesophageal pH monitoring. *Eur J Clin Invest.* 1996;26:151-8.
34. Wyman JB, Dent J, Holloway RH. Changes in oesophageal pH associated with gastro-oesophageal reflux. Are traditional criteria sensitive for detection of reflux? *Scand J Gastroenterol.* 1993;28:827-32.
35. Shay S, Bomeli S, Richter J. Multichannel intraluminal impedance accurately detects fasting, recumbent reflux events and their clearing. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2002;283:376G-83G.
36. Omari TI, Barnett CP, Benninga MA, Lontis R, Goodchild L, Haslam RR, et al. Mechanisms of gastro-oesophageal reflux in preterm and term infants with reflux disease. *Gut.* 2002;51:475-9.
37. Sifrim D, Holloway R, Silny J, Tack J, Lerut A, Janssens J. Composition of the postprandial refluxate in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:647-55.
38. Mainie I, Tutuian R, Shay S, Vela M, Zhang X, Sifrim D, et al. Acid and non-acid reflux in patients with persistent symptoms despite acid suppressive therapy: a multicentre study using combined ambulatory impedance-pH monitoring. *Gut.* 2006;55:1398-402.
39. Zerbib F, Roman S, Ropert A, Des Varannes SB, Poudereux P, Chaput U, et al. Esophageal pH-impedance monitoring and symptom analysis in GERD: a study in patients off and on therapy. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:1956-63.
40. Vela MF, Camacho-Lobato L, Srinivasan R, Tutuian R, Katz PO, Castell DO. Simultaneous intraesophageal impedance and pH measurement of acid and nonacid gastroesophageal reflux: effect of omeprazole. *Gastroenterology.* 2001;120:1599-606.
41. Sifrim D, Dupont L, Blondeau K, Zhang X, Tack J, Janssens J. Weakly acidic reflux in patients with chronic unexplained cough during 24 hour pressure, pH, and impedance monitoring. *Gut.* 2005;54:449-54.
42. Tutuian R, Mainie I, Agrawal A, Adams D, Castell DO. Non-acid reflux in patients with chronic cough on acid-suppressive therapy. *Chest.* 2006;130:386-91.
43. Sifrim D, Holloway R, Silny J, Xin Z, Tack J, Lerut A, et al. Acid, nonacid, and gas reflux in patients with gastroesophageal reflux disease during ambulatory 24-hour pH-impedance recordings. *Gastroenterology.* 2001;120:1588-98.
44. Champion G, Richter JE, Vaezi MF, Singh S, Alexander R. Duodenogastro-esophageal reflux: relationship to pH and importance in Barrett's esophagus. *Gastroenterology.* 1994;107:747-54.
45. Tack J, Koek G, Demedts I, Sifrim D, Janssens J. Gastroesophageal reflux disease poorly responsive to single-dose proton pump inhibitors in patients without Barrett's esophagus: acid reflux, bile reflux, or both? *Am J Gastroenterol.* 2004;99:981-8.
46. Vela MF, Tutuian R, Katz PO, Castell DO. Baclofen decreases acid and non-acid post-prandial gastro-oesophageal reflux measured by combined multichannel intraluminal impedance and pH. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17:243-51.
47. Koek GH, Sifrim D, Lerut T, Janssens J, Tack J. Effect of the GABA(B) agonist baclofen in patients with symptoms and duodeno-gastro-oesophageal reflux refractory to proton pump inhibitors. *Gut.* 2003;52:1397-402.
48. Ciccaglione AF, Marzio L. Effect of acute and chronic administration of the GABA-B agonist baclofen on 24 hour pH metry and symptoms in control subjects and in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Gut.* 2003;52:464-70.
49. Mainie I, Tutuian R, Agrawal A, Adams D, Castell DO. Combined multichannel intraluminal impedance-pH monitoring to select patients with persistent gastro-oesophageal reflux for laparoscopic Nissen fundoplication. *Br J Surg.* 2006;93:1483-7.