

Estudio de las manifestaciones extraesofágicas de la enfermedad por reflujo gastroesofágico

MANUEL RODRÍGUEZ-TÉLLEZ E ISABEL CARMONA-SORIA
Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla. España.

Según la clasificación más reciente de enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), ésta se divide en síndromes esofágicos y extraesofágicos¹. El dolor torácico por reflujo se considera esofágico y queda excluido de las manifestaciones extraesofágicas. Se ha establecido de forma definitiva la asociación entre reflujo gastroesofágico (RGE) y tos crónica, laringitis, asma y erosiones dentales. También se ha indicado una asociación con faringitis, sinusitis, fibrosis pulmonar idiopática, otitis media recurrente, cáncer de laringe y estenosis subglótica, entre otras muchas entidades y síntomas localizados por encima del diafragma² (tabla 1). Sin embargo, la relación exacta y la dirección de la causalidad están por determinar: muchos de los síntomas extraesofágicos no se

acompañan de pirosis o regurgitación en más del 50% de los casos³, ni de esofagitis en más del 70%⁴. Además, pueden estar originados por otras enfermedades, lo que nos situaría ante una superposición que puede dificultar la identificación del peso específico que tienen otros elementos patogénicos, como por ejemplo las alergias o el propio RGE. Muchos de los ensayos terapéuticos incluyen escaso número de pacientes y son no controlados. Todos estos datos generan escepticismo entre muchos clínicos, sobre todo respecto al diagnóstico y al tratamiento de las manifestaciones extraesofágicas por reflujo. Y esto ocurre probablemente porque pretendemos manejarlas aplicando los mismos criterios que en la ERGE típica, donde sí disponemos de pruebas diagnósticas con suficiente sensibilidad y especificidad, y de tratamientos eficaces que han demostrado su eficacia frente a placebo.

Puntos clave

- Aunque se ha propuesto la asociación entre reflujo gastroesofágico y un considerable número de síntomas o enfermedades supradiafrágicas, con las que se ha establecido una relación causal son laringitis, tos crónica, asma y erosiones dentales.
- Para explicar las manifestaciones extraesofágicas, se han propuesto 2 teorías fisiopatológicas: la del reflujo (microaspiraciones) y la del reflejo (arco vagal).
- Sólo 2 de las 4 barreras que actúan como mecanismo de defensa contra el reflujo son comunes a los síndromes esofágicos y extraesofágicos; esto constituye una de las razones por las que el tratamiento debe ser diferente.
- No sólo el reflujo ácido, sino también el no ácido, se ha relacionado con algunos síndromes extraesofágicos, lo que abre la puerta a su estudio mediante impedanciometría.
- En la práctica clínica, la primera actitud a seguir ante la sospecha de un síndrome extraesofágico por reflujo es el tratamiento con dosis doble de inhibidores de la bomba de protones por un período no inferior a 12 semanas.

Particularidades fisiopatológicas de las manifestaciones extraesofágicas

Otra diferencia entre los síndromes esofágicos y extraesofágicos estriba en la fisiopatología. Mientras en los primeros los principales factores implicados son la barrera antirreflujo, el aclaramiento ácido y la resistencia mucosa esofágica, en los segundos, además, se añaden factores pulmonares y laríngicos. Basado en datos clínicos y de laboratorio, se han propuesto 2 teorías fisiopatológicas: la del "reflujo" (microaspiraciones) y la del "reflejo" (arco vagal), que subyacen en mayor o menor medida en todas y cada una de las manifestaciones extraesofágicas. Por otro lado, los mecanismos de defensa contra estos síntomas se han clasificado en 4 escalas o barreras en sentido ascendente, desde el esófago distal hasta la región supraesofágica⁵ (fig. 1).

Teoría del reflujo

Estudios en humanos y animales han demostrado que el contacto directo, más de la pepsina que del ácido, desempeña un papel importante en el daño directo de la laringe y cuer-



Figura 1. Barreras protectoras contra los síntomas extraesofágicos por reflujo. EEI: esfínter esofágico inferior; EES: esfínter esofágico superior.

Adaptado de Hogan et al².

das vocales³. Son precisamente en las manifestaciones otorrinolaringeas por reflujo donde el papel de la microaspiración parece tener más peso; en la última década, se han publicado algunos artículos que han contribuido a clarificar el concepto de reflujo faringolaríngeo, que consideran que mínimas cantidades de ácido son suficientes para dañar la laringe⁶, las

cuerdas vocales⁷ o los senos paranasales⁸, y que éstas son superiores a las observadas en individuos normales. Tras la instilación de ácido en el interior de la tráquea, se producen las manifestaciones clínicas derivadas de la broncoconstricción (mecanismo patogénico principal del asma), tras aumentar de 3-4 veces la resistencia al paso del aire, tanto en animales como en humanos^{9,10}. El contacto directo del ácido de forma prolongada con los dientes puede dañar las capas más profundas y, eventualmente, originar la pérdida total del esmalte dental en pacientes con ERGE documentada por pHmetría, regurgitación ácida o vómitos de repetición^{11,12} (fig. 2). No sólo el ácido, sino el *reflujo alcalino*, se ha relacionado con lesiones laríngeas preneoplásicas y carcinoma escamoso de laringe en pacientes con aclorhidria o cirugía gástrica que lo favorezca (gastrectomía parcial o total)¹³. Mediante impedanciometría asociada a pHmetría de 24 h, se ha demostrado que hay episodios de reflujo no ácido (pH entre 4 y 7) relacionados con tos crónica, y que su identificación en pacientes con clínica persistente, a pesar de un tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (IBP), puede ser útil en la selección de pacientes que vayan a someterse a cirugía antirreflujo¹⁴. Se ha propuesto la impedancia esofágica como técnica de gran utilidad en el estudio de las manifestaciones extraesofágicas por reflujo, sobre todo en niños con problemas respiratorios, como apnea relacionada con el RGE¹⁵. No obstante, por el momento se considera válido el tratamiento con IBP a dosis doble durante al menos 12 semanas como primera medida a seguir ante la sospecha o certeza de la existencia de reflujo gastroesofágico-faríngeo².

Teoría del reflejo

Tiene su base en el origen embriológico común del esófago y el árbol traqueobronquial, que comparten la inervación co-

Tabla 1. Síntomas, signos y enfermedades extraesofágicas relacionadas con el reflujo gastroesofágico

Enfermedades pulmonares	Enfermedades otorrinolaringológicas	Enfermedades de la cavidad oral
Asma bronquial	Faringitis crónica	Erosiones dentales
Fibrosis pulmonar	Disfonía	Quemazón bucal
Estridor/croup	Tos crónica	Úlceras bucales
Bronquitis crónica	Carraspeo	Pérdida del gusto
Bronquiectasias	Laringitis crónica	Otalgia
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	Sensación de globo	Otitis media
Neumonía	Úlceras de cuerdas vocales	Sinusitis crónica
	Granulomas vocales	Drenaje posnasal
	Laringospasmo	
	Estenosis laríngea	
	Estenosis traqueal	
	Cáncer de laringe	
	Tortícolis (síndrome de Sandifer)	

Adaptada de Rodríguez-Téllez et al².



Figura 2. Erosiones dentales por reflujo (tomado de Machuca Portillo¹², con permiso).

mún vía nervio vago¹⁶. La estimulación del reflujo gástrico en el cuerpo esofágico activaría un arco reflejo que se extiende hasta los sistemas broncopulmonares y/o laríngeo, produciendo broncoconstricción¹⁷ y/o tos y carraspeo, que facilitaría la producción de lesiones y síntomas laríngeos¹⁸. Esta teoría del reflejo tiene más evidencia en el asma y otras enfermedades pulmonares que en las laríngeas. Aunque hay datos epidemiológicos suficientes que demuestran una asociación entre ERGE y asma¹⁹, la dirección de la causalidad no se conoce, y por el momento la actitud a seguir con los asmáticos que presenten síntomas de ERGE es indicarles un tratamiento con IBP. Además, en los pacientes que presentan asma con un control difícil de sus broncospasmos debe considerarse la coexistencia del RGE y actuar del mismo modo²⁰.

Alteración de las barreras de defensa

Dos de los mecanismos de defensa de la ERGE (primera y segunda barreras, fig. 1) participan también en la defensa de las manifestaciones extraesofágicas por reflujo. Aunque no se ha estudiado ampliamente, cualquier alteración de éstos, por ejemplo de la motilidad esofágica como refiere un estudio de hace más de 20 años²¹, podría tener un papel en el desarrollo de síntomas supraesofágicos. Los broncodilatadores reducen la presión del esfínter esofágico inferior (EEI), pero se ha demostrado que los asmáticos tienen RGE independientemente de que sigan un tratamiento broncodilatador o no, probablemente por aplanamiento progresivo del diafragma y un cambio en la presión toracoabdominal²². En sentido contrario, un estudio señala que las relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior no desempeñan un papel significativo en el reflujo gastroesofágico proximal²³. Tampoco hay demasiados datos en la bibliografía que estudien el papel que desempeña específicamente el tono del esfínter esofágico superior (EES) en cada uno de los síndromes extraesofágicos, pero se sabe que, si está intacto, previene la entrada de reflujo en las vías aéreas superiores⁵, y se ha postulado que durante el descanso, cuando la presión es baja, se producen episodios de reflujo esófago-faríngeos intermitentes¹⁶. De nuevo, es el grupo de Shaker et al⁶ uno de los más prolíficos en el estudio de la funcionalidad a este nivel, demostrando que aunque el reflejo faringo-esfinteriano está presente en los pacientes con laringitis posterior, precisa de más cantidad de volumen de

líquido para que se desencadene, lo que indica una alteración de las vías de sensibilidad límbica aferentes²⁴. No encontramos estudios que específicamente pretendan modificar la segunda, tercera o cuarta barreras de defensa (fig. 1) para obtener un beneficio preventivo o terapéutico en los síndromes extraesofágicos por reflujo. Aunque hay algunos datos basados en resultados clínicos que podrían invitar a utilizar medidas para potenciar la primera barrera de defensa mediante una funduplicatura²⁵, se ha demostrado que los resultados son peores que en el reflujo típico²⁶, y se recomienda la intervención sólo si coexisten ambos síndromes (esofágico y extraesofágico) en los pacientes que no deseen continuar con tratamiento médico o aparezcan complicaciones evolutivas de la ERGE².

Conclusiones

Ninguno de los mecanismos mencionados explica completamente la fisiopatología de las manifestaciones extraesofágicas por reflujo. A la vista de los resultados de los estudios fisiopatológicos y básicos, se demuestra que hay interacción entre el reflujo y al menos los síndromes mencionados en el texto. No obstante, la relación exacta está por aclararse y su relevancia clínica no la conocemos. Pensamos que el camino a recorrer en el futuro pasa por lograr diferenciar si realmente estamos ante un síndrome extraesofágico por reflujo y, para ello, identificar los factores distintos del RGE que pueden causar estos síntomas. Este paso lo consideramos fundamental para poder incluir a pacientes en ensayos terapéuticos que evalúen la eficacia de los IBP frente a placebo. Y como herramienta diagnóstica debemos trabajar en la detección del reflujo (ácido y no ácido) desde el EEI hasta por encima del EES con métodos como la impedancia esofágica asociada a pHmetría. En la práctica clínica diaria, y a partir de recomendaciones de consenso, la primera actitud a seguir ante la sospecha de un síndrome extraesofágico por reflujo es el tratamiento con dosis doble de IBP durante un período no inferior a 12 semanas².

Bibliografía



● Importante ● Muy importante

1. ● Vakil N, Van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R; Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:1900-20; quiz 1943.
2. ●● Rodríguez-Téllez M, Ponce J, Galera-Ruiz H, Rey E, Argüelles-Arias F, Herreras JM. Conclusiones de la primera conferencia de consenso española multidisciplinaria sobre manifestaciones extraesofágicas de la enfermedad por reflujo. *Med Clin (Barc).* 2006;126:431-6.
3. ●● Koufman JA. The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease (GERD): a clinical investigation of 225 patients using ambulatory 24-hour pH monitoring and an experimental investigation of the role of acid and pepsin in the development of laryngeal injury. *Laryngoscope.* 1991;101:1-78.
4. Uluap SO, Toohill RJ, Hoffmann R, Shaker R. Pharyngeal pH monitoring in patients with posterior laryngitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999;120:672-7.
5. Hogan WJ, Shaker R. Supraesophageal complications of gastroesophageal reflux. *Dis Mon.* 2000;46:195-232.

6. ● Shaker R, Milbrath M, Ren J, Toohill R, Hogan WJ, Li Q₂ et al. Esophagopharyngeal distribution of refluxed gastric acid in patients with reflux laryngitis. *Gastroenterology*. 1995;109:1575-82.
7. Kuhn J, Toohill RJ, Ulualp SO, Kulpa J, Hofmann C, Arndorfer R, et al. Pharyngeal acid reflux events in patients with vocal cord nodules. *Laryngoscope*. 1998;108:1146-9.
8. Ulualp SO, Toohill RJ, Hoffmann R, Shaker R. Possible relationship of gastroesophagopharyngeal acid reflux with pathogenesis of chronic sinusitis. *Am J Rhinol*. 1999;13:197-202.
9. Tuchman DN, Boyle JT, Pack AI, Schwartz J, Kokonos M, Spitzer AR, et al. Comparison of airway responses following tracheal or esophageal acidification in the cat. *Gastroenterology*. 1984;87:872-81.
10. Lopes FD, Alvarenga GS, Quiles R, Dorna MB, Vieira JE, Dolnikoff M, et al. Pulmonary responses to tracheal or esophageal acidification in guinea pigs with airway inflammation. *J Appl Physiol*. 2002;93:842-7.
11. Schroeder PL, Filler SJ, Ramirez B, Lazarchik DA, Vaezi MF, Richter JE. Dental erosion and acid reflux disease. *Ann Intern Med*. 1995;122:809-15.
12. Machuca Portillo G. Patología dental y ERGE. En: Rodríguez-Téllez M, Herrerías JM, Galera Ruiz H, Congregado M, Morales-Conde S, Argüelles Arias F, Loscertales J, editores. *Enfoque multidisciplinar de la patología esofágica y sus complicaciones*. Madrid: IMC; 2006. p. 317-29.
13. Galli J, Cammarota G, Calo L, Agostino S, D'Ugo D, Cianci R, Almadori G. The role of acid and alkaline reflux in laryngeal squamous cell carcinoma. *Laryngoscope*. 2002;112:1861-5.
14. ● Tutuian R, Mainie I, Agrawal A, Adams D, Castell DO. Nonacid reflux in patients with chronic cough on acid-suppressive therapy. *Chest*. 2006;130:386-91.
15. ● Wenzl TG, Schenke S, Peschgens T, Silny J, Heimann G, Skopnik H. Association of apnea and nonacid gastroesophageal reflux in infants: Investigations with the intraluminal impedance technique. *Pediatr Pulmonol*. 2001;31:144-9.
16. Richter JE. Extraesophageal presentations of gastroesophageal reflux disease. *Semin Gastrointest Dis*. 1997;8:75-89.
17. ● Schan CA, Harding SM, Haile JM, Bradley LA, Richter JE. Gastroesophageal reflux-induced bronchoconstriction: an intraesophageal acid infusion study using state of art technology. *Chest*. 1994;106:731-7.
18. Ward PH, Berci G. Observations on the pathogenesis of chronic non specific pharyngitis and laryngitis. *Laryngoscope*. 1982;92:1377-82.
19. ● Havemann BD, Henderson CA, El-Serag HB. The association between gastro-esophageal reflux disease and asthma: a systematic review. *Gut*. 2007;56:1654-64.
20. Prajapati DN, Shaker R. Conceptos y avances recientes en el estudio del RGE: epidemiología, medición del pH faríngeo y esofagogastroduodenoscopia transnasal. En: Rodríguez-Téllez M, Herrerías JM, Galera Ruiz H, Congregado M, Morales-Conde S, Argüelles Arias F, Loscertales J, editores. *Enfoque multidisciplinar de la Patología Esofágica y sus complicaciones*. Madrid: IMC; 2006. p. 215-32.
21. Ossakow SJ, Etta G, Cotturi T, Bogdasarian R, Nostrant TT. Esophageal reflux and dysmotility as the basis of persistent cervical symptoms. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1987;96:387-92.
22. Sontag SJ, O'Connell S, Khandelwal S, Miller T, Nemshausky B, Schnell TG, et al. Most asthmatics have gastroesophageal reflux with or without broncodilatador therapy. *Gastroenterology*. 1990;99:613-20.
23. Grossi L, Ciccaglione AF, Marzio L. Transient lower oesophageal relaxations play an insignificant role in gastro-oesophageal reflux to the proximal oesophagus. *Neurogastroenterol Mot*. 2001;13:503-9.
24. Ulualp SO, Toohill RJ, Kern M, Shaker R. Pharyngo-UES contractile reflex in patients with posterior laryngitis. *Laryngoscope*. 1998;108:1354-7.
25. Rakita S, Villadolid D, Thomas A, Bloomston M, Albrink M, Goldin S, et al. Laparoscopic Nissen fundoplication offers high patient satisfaction with relief of extraesophageal symptoms of gastroesophageal reflux disease. *Am Surg*. 2006;72:207-12.
26. Bresadola V, Dado G, Favero A, Terroso G, Barriga Sainz M, Bresadola F. Surgical therapy for patients with extraesophageal symptoms of gastroesophageal reflux disease. *Minerva Chir*. 2006;61:9-15.

Bibliografía recomendada

Koufman JA. The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease (GERD): a clinical investigation of 225 patients using ambulatory 24-hour pH monitoring and an experimental investigation of the role of acid and pepsin in the development of laryngeal injury. *Laryngoscope*. 1991;101:1-78.

Se considera este extenso artículo de tesis de investigación clínica y animal del Dr. Koufman como de referencia en el estudio de la relación del reflujo gastroesofágico con la enfermedad laríngea.

Rodríguez-Téllez M, Ponce J, Galera-Ruiz H, Rey E, Argüelles-Arias F, Herrerías JM. Conclusiones de la primera conferencia de consenso española multidisciplinaria sobre manifestaciones extraesofágicas de la enfermedad por reflujo. *Med Clin (Barc)*. 2006;126:431-6.

Artículo donde se enumeran y describen las respuestas a 44 cuestiones relativas a aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos, diagnósticos y terapéuticos. Fueron contestadas por un panel multidisciplinario de 21 especialistas, a partir de un método de conferencia de consenso Delphi modificado. En cada una de ellas, se establecen los niveles de evidencia y en los aspectos de tratamiento, además los de recomendación.

Schan CA, Harding SM, Haile JM, Bradley LA, Richter JE. Gastroesophageal reflux-induced bronchoconstriction: an intraesophageal acid infusion study using state of art technology. *Chest*. 1994;106:731-7.

Uno de los estudios que explica la teoría fisiopatológica del reflejo vagal. La infusión de ácido intraesofágico produce una disminución del pico de flujo espiratorio, sin evidencia de microaspiración.

Shaker R, Milbrath M, Ren J, Toohill R, Hogan WJ, Li Q₂ et al. Esophagopharyngeal distribution of refluxed gastric acid in patients with reflux laryngitis. *Gastroenterology*. 1995;109:1575-82.

Compara la acidificación en esófago distal, proximal y faríngeo (pHmetría triple) de un grupo de pacientes con laringitis con 3 grupos control, y demuestra mayor reflujo ácido faríngeo en el grupo de laringitis. Aunque no es una conclusión del estudio, apoya la teoría fisiopatológica de la microaspiración.

Tutuian R, Mainie I, Agrawal A, Adams D, Castell DO. Nonacid reflux in patients with chronic cough on acid-suppressive therapy. *Chest*. 2006;130:386-91.

Evalúa la respuesta tras una funduplicatura laparoscópica de pacientes con tos crónica sin respuesta previa a inhibidores de la bomba de protones, y en los que se demuestra un índice sintomático positivo a reflujo no ácido mediante impedancia esofágica multicanal asociada a pHmetría. Aunque por el momento esta recomendación de tratamiento no la consideramos consensuada, este trabajo demuestra el papel importante que podrá tomar la impedancia esofágica en el manejo de los síndromes extraesofágicos por reflujo.