www.neurogastrolatamreviews.com

PERMANYER

NeuroGastroLatam Rev. 2023;7(1):28-40

NeuroGastroLatam Reviews

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad por reflujo gastroesofágico

Pathophysiological mechanisms of gastroesophageal reflux disease

Julieta Argüero[1] y Daniel Sifrim[2]*

[1]Sección Neurogastroenterología, Servicio de Gastroenterología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina; [2]Unidad de Fisiología gastrointestinal, Barts and The London School of Medicine and Dentistry, Queen Mary University of London, Londres, Reino Unido

RESUMEN

La fisiopatología de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) es compleja y multifactorial, involucrando factores como la motilidad gástrica, la composición del contenido estomacal, la barrera antirreflujo, el aclaramiento esofágico y la salud de la mucosa esofágica. La integridad de la mucosa es esencial para determinar la gravedad del daño y la percepción de los síntomas. La naturaleza del material refluido, su composición y cantidad, influyen en el daño y los síntomas. Mecanismos de defensa, como la peristalsis esofágica y la saliva, influyen en cuánto tiempo el contenido refluido está en contacto con la mucosa esofágica. La intensidad de los síntomas varía entre individuos debido a factores neurológicos, psicológicos y periféricos, como la hipervigilancia. Comprender estos mecanismos es crucial para ofrecer tratamientos personalizados basados en la causa predominante de la ERGE.

Palabras clave: Reflujo gastroesofágico. Fisiopatología. Unión gastroesofágica. Hipervigilancia.

ABSTRACT

The pathophysiology of gastroesophageal reflux disease (GERD) is multifactorial. Involved mechanisms include stomach motility, gastric content composition, the anti-reflux barrier, esophageal clearance mechanisms, and esophageal mucosal integrity. Mucosal integrity plays a critical role in determining the extent of damage and the intensity of symptomatic perception. The characteristics of the refluxed material, in terms of composition and volume, will impact the extent of mucosal damage and symptomatic perception. Defense mechanisms such as esophageal peristalsis and saliva's neutralizing capacity determine the duration during which refluxed content remains in contact with the esophageal mucosa. The intensity of symptom perception varies in each individual and is determined by a combination of mechanisms modulated by the central and peripheral nervous systems, as well as psychological factors such as hypervigilance. In the following review, we will describe the most relevant pathophysiological mechanisms. We believe that understanding them is essential for offering each patient personalized treatment based on the predominant pathophysiological mechanism.

Keywords: Gastroesophageal reflux. Pathophysiology. Gastroesophageal junction. Hypervigilance.

***Correspondencia:**
Daniel Sifrim
E-mail: d.sifrim@qmul.ac.uk

NeuroGastroLatam Rev. 2023;7:28-40
Recibido: 20-09-2023
Aceptado: 06-10-2023
DOI: 10.24875/NGL.23000017

2462-7011/© 2023 Sociedad Latinoamericana de Neurogastroenterología, A.C. Published by Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

INTRODUCCIÓN

La fisiopatología de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) es multifactorial. Los mecanismos involucrados incluyen la motilidad del estómago, así como la composición del contenido gástrico, la barrera antirreflujo, los mecanismos de aclaramiento esofágico y la integridad de la mucosa del esófago. Esta juega un rol crítico para determinar la perpetuación del daño y la intensidad de la percepción sintomática. Las características del material refluido, en términos de composición y de volumen, impactarán en la magnitud del daño mucoso y en la percepción sintomática. Mecanismos de defensa como la peristalsis esofágica y la capacidad neutralizante de la saliva son determinantes del tiempo durante el cual el contenido refluido permanecerá en contacto con la mucosa esofágica. La intensidad con la que se perciben los síntomas es variable en cada individuo y está determinada por una combinación de mecanismos modulados por el sistema nervioso central y periférico, así como por factores psicológicos como la hipervigilancia.

En la siguiente revisión describiremos los mecanismos fisiopatológicos que consideramos más relevantes (Fig. 1). Consideramos que la importancia de entenderlos radica en poder ofrecer a cada paciente un tratamiento personalizado, basado en el mecanismo fisiopatológico predominante (Tabla 1).

FACTORES GÁSTRICOS

Los factores gástricos relacionados a la génesis de una ERGE son, principalmente, las alteraciones en la motilidad y las características del contenido refluido, en términos de composición y de volumen. La mayor parte de los pacientes con ERGE no tienen un aumento significativo en el volumen de secreción ácida[1]. Algunos de ellos pueden tener un aumento de la secreción basal de ácido[2] o de aquella inducida por alimentos. Quizás más importante que la secreción total de ácido sea su localización en relación con la unión esófago-gástrica[3].

Luego de la ingesta, la acidez gástrica es neutralizada por los alimentos, lo cual genera una variabilidad del pH en las distintas áreas del estómago[4]. Sin embargo, el pH del contenido refluido mostró ser menor que el pH medido en la luz del cuerpo gástrico[5]. Existe un área de mayor acidez que escaparía a la neutralización realizada por los alimentos y se denomina «bolsillo ácido»[6,7]. Este bolsillo tiene una extensión de 2-3 cm e involucra al cardias y al cambio mucoso[8]. En personas con ERGE, la magnitud de este bolsillo es mayor, comparado con controles sanos, y llega a extenderse 6 cm por encima de la unión escamo-columnar en pacientes con hernias hiatales grandes[9]. Ha sido descrita la presencia de un bolsillo biliar alrededor de la unión gastroesofágica que, junto al bolsillo ácido, contribuiría a la ocurrencia de reflujos, particularmente en los periodos posprandiales[10].

Solo un 30% de los pacientes con ERGE tienen un vaciamiento gástrico alterado. Aún no ha sido claramente demostrado si existe una correlación lineal entre el retraso en el vaciamiento y la severidad del reflujo[11]. Sin embargo, un vaciamiento gástrico retardado podría ser relevante en los episodios de reflujo que ocurren en el periodo posprandial. Cuando el vaciamiento gástrico está retardado, los episodios de reflujo tienen mayor extensión proximal.

Ha sido descrita la alteración en la acomodación gástrica ante la llegada de alimento y una relajación prolongada del *fundus* en pacientes con ERGE[12]. Ambos fenómenos podrían influir en el volumen del contenido y en la presión fúndica posprandial, e incidir en la tasa de relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior (RT-EEI) inducidas por este mecanismo[13].

UNIÓN GASTROESOFÁGICA

El rol de la unión gastroesofágica es crucial en la fisiopatología de la ERGE. Se trata de una estructura anatómica compleja que constituye una unidad funcional al actuar como barrera antirreflujo[14]. Existen tres mecanismos principales:

- RT-EEI: son relajaciones no inducidas por degluciones, por lo tanto no están asociadas con una onda peristáltica. Su gatillo es la distensión gástrica que genera una descarga vagal eferente con la consecuente liberación de óxido nítrico a nivel del EEI[15]. Este fenómeno ocurre, en proporciones similares, tanto en personas con ERGE como en sujetos sanos. Sin embargo, en los sujetos sanos solo el 30% se asocian a episodios de reflujo ácido, en comparación con los pacientes con ERGE, en quienes esta asociación ocurre en el 65% de los casos. Estudios con manometría esofágica ambulatoria prolongada han mostrado que la mayoría de los episodios de reflujo en personas sanas y con esofagitis leves, ocurren en el contexto de RT-EEI[16,17]. Asociado a la relajación del EEI, existe un marcado acortamiento del esófago.
- Presión basal disminuida del EEI: es el mecanismo predominante en personas con esofagitis severas. El EEI, constituido por músculo liso, posee una presión basal que varía a lo largo del día. Es mayor en posición supina y se produce una relajación significativa en los periodos posprandiales. También varía según la etapa del complejo motor migratorio, dado que aumenta durante la fase 3 de dicho complejo. Los pacientes con ERGE tienen una presión basal media del EEI más baja que los controles sanos, aun cuando esta se encuentra dentro del rango de normalidad (10-20 mmHg). Un subgrupo de pacientes, en general con lesiones erosivas en la mucosa esofágica, suelen tener presiones aún más bajas, por debajo de 10 mmHg[18].
- Alteración anatómica a nivel del UGE: la UGE está formada por una zona de alta presión localizada entre el estómago y el esófago, compuesta fundamentalmente por el EEI, la crura diafragmática (CD) y la válvula *flap*, un entrecruzamiento de estructuras formado por el ligamento freno esofágico y fibras anulares del cardias gástrico. El ligamento frenoesofágico y las fibras anulares gástricas contribuyen a mantener la posición del EEI al mismo nivel que el CD. Cuando estas estructuras se debilitan, dejan de superponerse y se forma la hernia hiatal por deslizamiento[19].

MATERIAL REFLUIDO

Es producido fundamentalmente en el estómago, en consecuencia, está compuesto principalmente por ácido clorhídrico y pepsina. Sin embargo, puede contener además ácidos biliares y enzimas pancreáticas, que se entremezclan con el jugo gástrico principalmente por la noche y en los periodos posprandiales,

como producto del reflujo transpilórico. El contenido que alcanza el esófago puede ser ácido (pH < 4), débilmente ácido (pH 4-6) o no ácido (pH > 6). Además, su consistencia puede ser líquida o una mezcla de gas y líquido[20,21].

En comparación con sujetos sanos, los pacientes con ERGE tienen una tasa mayor de reflujo ácido líquido puro. Una mayor exposición del esófago al ácido se correlaciona con la severidad del daño de la mucosa esofágica[22,23]. En un estudio con pH-impedanciometría, se demostró que es más probable que se produzca pirosis y regurgitación cuando la caída de pH es prolongada, el contenido refluido llega al esófago proximal y el depuramiento esofágico se encuentra retardado. Una observación importante de este estudio fue que la exposición reiterada al ácido produce la sensibilización de la mucosa a una nueva exposición, lo que genera un estado de hipersensibilidad[24].

El surgimiento de la pH-impedanciometría posibilitó diagnosticar y estudiar la fisiopatología del reflujo débilmente ácido y no ácido, el cual está presente en paciente con ERGE y en sujetos sanos. Este tipo de reflujo no parece estar involucrado en el daño mucoso. La exposición del esófago distal al reflujo débilmente ácido es similar en pacientes con esofagitis que en pacientes con reflujo gastroesofágico no erosivo[23]. Este tipo de reflujo puede estar asociado también a episodios de microaspiración en pacientes con desórdenes respiratorios, tanto adultos como niños[25-27].

El reflujo débilmente ácido no es sinónimo de reflujo biliar o duodeno-gastro-esofágico (RDGE). Estudios con registros simultáneos de pH y espectrofotometría biliar han mostrado que la mayoría de los eventos de RDGE ocurren en un entorno ácido (pH < 4)[28]. Es probable que el reflujo biliar represente solo entre el 10-15% del reflujo débilmente ácido y no ácido[29]. Está descripto un gradiente creciente de reflujo biliar ácido y no ácido en controles sanos, en pacientes con esofagitis, con máximos valores en pacientes con esófago de Barrett[30].

La monitorización del reflujo con pH-impedanciometría permite la detección y el seguimiento del movimiento del gas intraesofágico, lo que permitió definir y caracterizar los eructos. Se han identificado dos tipos, eructos supragástricos (ESG) y gástricos (EG)[31]. En los ESG, el aire entra y sale del esófago rápidamente sin alcanzar el estómago, son detectados frecuentemente en pacientes con síntomas de reflujo y en algunos de estos pacientes están relacionados temporalmente con episodios de reflujo. Los EG ocurren durante las relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior. Están frecuentemente asociados a reflujo de líquidos, tanto de tipo ácido como no ácido[28]. Son frecuentes en pacientes con excesiva aerofagia durante las comidas. El gas en el contenido refluido incrementa la percepción de los episodios de reflujo, particularmente en pacientes con reflujo no erosivo[32-34].

La distensión esofágica es un determinante crítico en la percepción sintomática, particularmente en los pacientes con ERGE refractario[35]. Los eventos de reflujo no ácidos, producto del tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (IBP), indujeron un grado similar de distensión esofágica a los eventos de reflujo ácidos previos al tratamiento. Estos datos sugieren que los síntomas pueden estar afectados por la distensión esofágica junto con el grado de acidez[36].

El vaciamiento esofágico luego de un episodio de reflujo se da como consecuencia de la presión de gravedad y de las peristalsis, primaria y secundaria. Casi el 50% de los pacientes con enfermedad por reflujo tienen el mecanismo de depuramiento de ácido esofágico enlentecido. La efectividad de la onda peristáltica ha demostrado ser crítica en este proceso. La fuerza de contracción mínima efectiva para el aclaramiento esofágico es de aproximadamente 30 mmHg. Por encima de ese umbral, el transporte de líquidos no se ve afectado por la amplitud o la duración de las contracciones[37]. La prevalencia de dismotilidad esofágica va de un 20% en pacientes con enfermedad por reflujo no erosivo hasta un 48% en pacientes con esofagitis severa[38].

La peristalsis secundaria es aquella que se produce en ausencia de una deglución. Cobra importancia durante el sueño, cuando la tasa de ondas primarias es reducida y se ve alterada en los pacientes con ERGE, en particular, en respuesta a la distensión esofágica con aire o agua[39].

Los eventos de reflujo gastroesofágico son seguidos inmediatamente por un reflejo que desencadena el peristaltismo inducido por deglución y/o una onda peristáltica secundaria. El efecto de aclaramiento de la actividad peristáltica mencionada anteriormente puede medirse como cambios en la impedancia posterior al reflujo. El índice de ondas peristálticas posteriores a una deglución después del reflujo, PSPW (*post-reflux swallow-induced peristaltic wave*), ha sido diseñado para evaluar las capacidades de depuramiento esofágico en los distintos fenotipos de ERGE. En pacientes con esofagitis y reflujo no erosivo, el índice PSPW es significativamente más bajo que en sujetos sanos o con pirosis funcional[40,41].

Luego del aclaramiento de volumen dado por una onda peristáltica, la mucosa del esófago distal aún permanece ácida. Se necesitan varios tragos para lograr que el pH supere los 4 puntos. Este proceso, denominado depuramiento químico, está dado por la llegada de bicarbonato de la saliva. Su llegada al esófago distal no requiere de una peristalsis intacta. Las contracciones faríngeas y del esófago proximal son suficientes para que alcance el esófago distal, tanto en posición de pie como en decúbito supino[42].

FACTORES ESOFÁGICOS

La duración de la exposición al reflujo y la indemnidad de los mecanismos defensivos de la mucosa esofágica son determinantes de la severidad del daño. El epitelio escamoso estratificado de la mucosa esofágica usualmente forma uniones estrechas que generan una barrera de protección contra las noxas que se encuentran en el contenido refluido. Cualquier disrupción de esta barrera contribuirá a la aparición de síntomas inducidos por reflujo.

La esofagitis por reflujo es la presencia de erosiones en la mucosa del esófago distal, visibles durante una endoscopia digestiva alta. Un estudio sobre progresión histológica de la ERGE en un modelo animal mostró que la esofagitis comienza con la infiltración de linfocitos T en la submucosa, antes de que se produzca la muerte de las células epiteliales[43]. Esta infiltración se extiende luego a la lámina

propia y al epitelio del esófago. Estudios *in vitro* mostraron que el ácido y las sales biliares estimulan la secreción epitelial de citocinas proinflamatorias como la interleucina 8. Estos hallazgos sugirieron que el jugo gástrico refluido no genera la muerte de las células en forma directa, sino que las estimula para generar una reacción inflamatoria, quimiotáctica de linfocitos T y de otras células de la inflamación que finalmente terminan dañando la mucosa. La pérdida de células de la superficie esofágica estimula la hiperplasia de las células basales, constituyendo un rasgo histológico característico de la ERGE[44]. Si bien está demostrado el efecto antiinflamatorio de los IBP, lo mencionado anteriormente podría cambiar el paradigma de tratamiento de la ERGE hacia tratamientos antiinflamatorios más que antiácidos.

Los síntomas típicos de reflujo, pirosis y regurgitación, pueden ocurrir en ausencia de daño mucoso. Un 50-70% de los pacientes con ERGE tienen una endoscopia normal, por lo que se los clasifica como una enfermedad por reflujo no erosivo (ERNE)[45]. El consenso de Roma subdivide a los pacientes en esofagitis erosiva, enfermedad por reflujo no erosiva (mucosa esofágica endoscópicamente normal, con tiempo total de exposición al ácido alterado en la pH-metría), hipersensibilidad al reflujo (mucosa esofágica endoscópicamente normal, con tiempo total de exposición al ácido normal en la pH-metría, pero con asociación sintomática positiva) o pirosis funcional (síntomas asociados a mucosa esofágica endoscópicamente normal, con tiempo total de exposición al ácido normal en la pH-metría, sin asociación sintomática positiva). Todos, salvo la pirosis funcional, son distintos fenotipos que se encuentran bajo el espectro de la ERGE, dado que se considera que los síntomas son causados por el material gástrico que refluye hacia el esófago. La ERNE es el más frecuente en la práctica clínica y su manejo puede ser más dificultoso que la enfermedad erosiva. Contrariamente a la apariencia endoscópica normal de la mucosa esofágica en este subgrupo de pacientes, se observan alteraciones microscópicas que alteran la integridad de la barrera mucosa. Esto ha sido demostrado por estudios morfológicos y funcionales, que indican dilatación de los espacios intercelulares evaluados en la anatomía patológica[46].

Existen estudios funcionales que confirman el deterioro de la integridad de la mucosa esofágica en pacientes con ERNE. Estos estudios se han realizado tanto *in vitro,* en biopsias esofágicas; como *in vivo,* mediante impedancia basal nocturna medida por una pH-impedanciometría. Se ha demostrado una media de impedancia basal nocturna más baja en los pacientes con ERNE que en los pacientes con pirosis funcional. Además, se observa una mayor sensibilidad al ácido en los pacientes con una impedancia basal más baja[47].

Existe una variabilidad interpersonal importante en cuanto a la percepción sintomática, lo que sugiere la presencia de diferentes umbrales de sensibilidad esofágica. Algunos pacientes, particularmente aquellos con estenosis péptica o esófago de Barrett, tienen un umbral mayor de sensibilidad esofágica y desarrollan lesiones graves, con síntomas leves o incluso sin síntomas. Los mecanismos que se encuentran detrás de esta variabilidad aún se están estudiando[33].

Tabla 1. Descripción de los principales mecanismos fisiopatológicos y su manejo clínico

Mecanismo fisiopatológico		Manejo clínico
Factores gástricos y biliopancreáticos		
Composición y distribución del contenido gástrico	Ácido posprandial y bolsillo de bilis	Los alginatos contribuyen en reducir el reflujo ácido y biliar
	Helicobacter pylori, secreción de ácido gástrico y ERGE	*H. pylori* se asocia con una menor prevalencia de reflujo; sin embargo, debe erradicarse porque está fuertemente relacionado con el adenocarcinoma gástrico
Motilidad gástrica	Acomodación gástrica y vaciamiento gástrico	El retraso en el vaciado gástrico debe tratarse con modificaciones de la dieta y procinéticos. Estos pacientes podrían tener un aumento del reflujo posprandial con extensión proximal y riesgo de reflujo extraesofágico
	Procedimientos quirúrgicos bariátricos y ERGE	Los pacientes con ERGE y obesidad deben centrarse en perder peso mediante dieta o cirugía bariátrica. El *bypass* gástrico es la técnica que mostró ser la más efectiva. Sin embargo, es importante la selección en forma individualizada para cada paciente
Barrera antirreflujo gastroesofágica		
Composición anatómica y funcional de la unión esofagogástrica	Esfínter esofágico inferior	No contamos con drogas exentas de efectos adversos para incrementar la presión del EEI. Se pueden utilizar procinéticos como la prucaloprida si la presión del EEI es muy baja
	TLESR	En el reflujo posprandial puede estar asociado a eructos en el contexto de un TLESR. El tratamiento de la aerofagia prandial con cambios en la dieta y posición de la cabeza durante las comidas está indicado
	Relajaciones del EEI asociadas a la deglución	Se da más frecuentemente en pacientes con hernia de hiato
	Hernia hiatal	El diagnóstico puede ocurrir durante la endoscopia, el trago de bario o la HRM. La HRM proporciona el diagnóstico más preciso. Cuando se considera que la hernia de hiato es el principal mecanismo fisiopatológico del reflujo en un paciente con síntomas de reflujo y la monitorización de reflujo resulta patológica, el tratamiento quirúrgico parece ser la mejor alternativa, particularmente cuando la hernia de hiato mide más de 3 cm
Composición del material refluido		
Composición química y gas/líquido del reflujo	Reflujo ácido	– Los IBP deben ajustarse al patrón de reflujo estudiado mediante monitoreo ambulatorio. Se puede considerar un nuevo medicamento P-CAB para reducir la secreción de ácido – Debido a la variabilidad diaria en la exposición al ácido esofágico y los síntomas, la monitorización inalámbrica prolongada del pH es conveniente en pacientes con diagnóstico difícil de ERGE o aquellos en quienes se necesita descartar el diagnóstico
	Reflujo biliar	El reflujo biliar tiene un papel importante en la patogénesis de la ERGE grave. Se están investigando nuevos secuestradores de ácidos biliares
	Reflujo gaseoso	Una proporción significativa de pacientes con ERGE tienen reflujo relacionado con los eructos. En algunos pacientes, esto es secundario a aerofagia durante las comidas seguida de eructos gástricos posprandiales. En otros pacientes, el reflujo se relaciona con eructos supragástricos. Muchos de estos pacientes son refractarios al tratamiento con IBP. Para la aerofagia y los eructos gástricos se pueden utilizar hábitos dietéticos y baclofeno. Para los eructos supragástricos, se recomienda la terapia cognitivo-conductual
Aclaramiento esofágico después del reflujo		
Peristaltismo esofágico y aclaramiento de volumen		– La evaluación de la motilidad esofágica en pacientes con síntomas de reflujo es útil para identificar hipomotilidad esofágica grave – Actualmente, no existe un procinético seguro y eficaz para la hipomotilidad esofágica – Cuando se diagnostica un trastorno de hipomotilidad esofágica, la evaluación de la reserva muscular mediante la prueba de MRS tiene relevancia clínica. La ausencia de una onda peristáltica adecuada después de la ERM se asocia más a menudo con disfagia posquirúrgica

(Continúa)

Tabla 1. Descripción de los principales mecanismos fisiopatológicos y su manejo clínico (*continuación*)

Aclaramiento esofágico después del reflujo	
	– Registrar todos los medicamentos que consumen los pacientes, especialmente en la población mayor. Los anticolinérgicos, antidepresivos y opioides pueden afectar significativamente la motilidad esofágica – La estrategia de tratamiento quirúrgico/endoscópico, basada en el estado de la motilidad esofágica, sigue siendo controvertida
Onda peristáltica inducida por la deglución post reflujo	Un índice PSPW anormal durante la monitorización de la impedancia del pH puede ser útil para el diagnóstico de ERGE en pacientes con un diagnóstico no concluyente. Si bien este parámetro puede resultar útil, su medición resulta engorrosa, por lo que no se aconseja su realización en forma sistemática
Mucosa esofágica	
Enfermedad esofágica no erosiva	La ERNE se diagnostica cuando hay exposición patológica al ácido y se realiza una endoscopia cuya mucosa resulta normal, en ausencia de ingesta de IBI
Enfermedad por reflujo erosiva	La esofagitis leve (A y B) debe tratarse con dosis estándar de IBP y no requiere controles endoscópicos adicionales. La esofagitis grave (C y D) requiere tratamiento con IBP dos veces al día durante 8 semanas y control endoscópico adicional
Esófago de Barrett	El esófago de Barrett debe tratarse con dosis estándar de IBP para tratar los síntomas de reflujo y curar la esofagitis; y aumentar la dosis en pacientes con control inadecuado de los síntomas. Con respecto a la displasia, todas las guías recomiendan la terapia ablativa endoscópica para la displasia de alto grado y la mayoría de las guías extienden esta recomendación a la displasia de bajo grado
Percepción de los síntomas esofágicos	
Modulación neuronal central/periférica	– En pacientes con hipersensibilidad esofágica existe una modulación anormal central y una alteración neuroinmune de la mucosa periférica – En la hipersensibilidad esofágica, los moduladores del dolor y una protección mucosa tópica pueden reducir los síntomas
Hipervigilancia	La hipervigilancia es muy prevalente en pacientes con síntomas esofágicos. En estos casos es importante el manejo psicológico conjunto

EEI: esfínter esofágico inferior; ERNE: enfermedad por reflujo no erosiva; HRM: manometría de alta resolución; IBI: inhibidor de la bomba de protones; MRS: deglución rápida múltiple; P-CAB: bloqueadores de ácido competitivos del potasio; PSPW : onda peristáltica inducida posdeglución; TLESR: relajaciones transitorias del esófago inferior.

La distribución de los nervios en la mucosa esofágica parecería ser un determinante de la percepción de los síntomas. En el esófago distal, las fibras nerviosas se localizan predominantemente en lo profundo del epitelio. Por el contrario, la inervación de la mucosa esofágica proximal parece estar concentrada superficialmente, es decir, cerca de la superficie luminal. Se postula que esta es la razón subyacente a la mayor sensibilidad del esófago proximal al ácido, lo que tal vez contribuya a los mecanismos reflejos protectores contra la aspiración traqueal del reflujo proximal[48].

Otro estudio comparó la distribución de las fibras nerviosas de la mucosa en pacientes con ERNE, reflujo erosivo y esófago de Barrett, con la de sujetos sanos. La mucosa esofágica proximal y distal de los pacientes con ERNE tiene nervios aferentes más superficiales en comparación con los controles o los pacientes con enfermedad erosiva o Barrett. La hipersensibilidad ácida en pacientes con ERNE podría explicarse parcialmente por la mayor proximidad de sus nervios aferentes a la luz esofágica y, por lo tanto, una mayor exposición a sustancias nocivas en el reflujo[48,49].

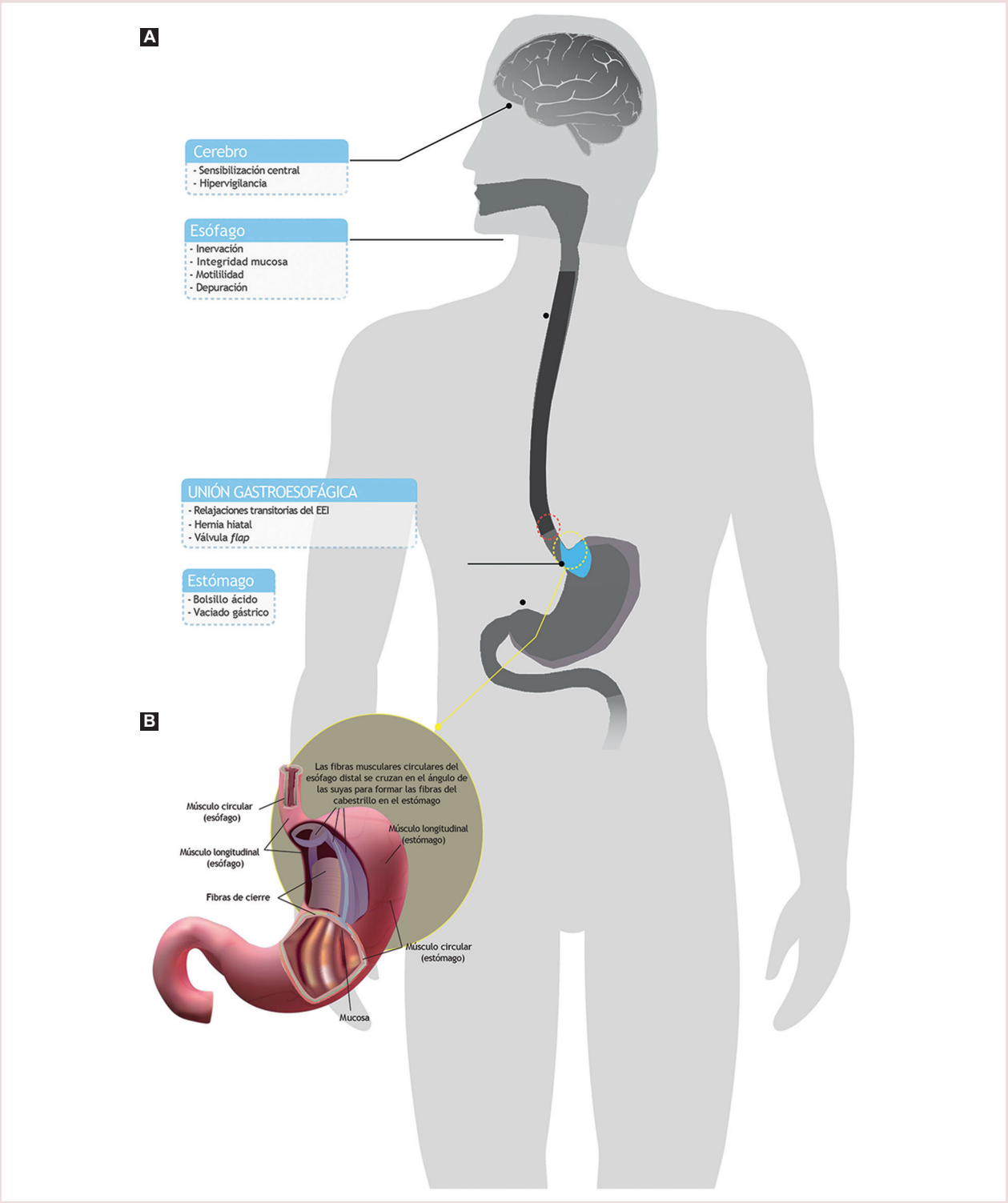

Figura 1. A: la vía del reflujo; esta figura muestra los elementos más relevantes implicados en la fisiopatología de la enfermedad por reflujo gastroesofágico en cada etapa. **B:** unión gastroesofágica normal; el esfínter esofágico inferior y el diafragma crural forman una estructura compleja integrada por fibras circulares, longitudinales y de cierre que trabajan como una unidad funcional para prevenir el reflujo.

NEUROMODULACIÓN SENSORIAL

Alrededor de un tercio de los pacientes con un perfil de reflujo normal reportan síntomas compatibles con ERGE. Estos hallazgos sugieren la presencia de mecanismos fuera de la presencia de reflujo en el esófago[50].

La manifestación de los síntomas es consecuencia de la interacción entre el estímulo esofágico dado por el contenido endoluminal, de la activación de nociceptores de fibras aferentes nociceptivas y del procesamiento a nivel central. La instilación de una sustancia ácida en el esófago es capaz de reproducir el síntoma pirosis, al igual que el reflujo. La nocicepción en el aparato digestivo está dada por dos circuitos de inervación extrínsecos y por uno intrínseco. La inervación extrínseca está formada por fibras nerviosas aferentes viscerales vagales y espinales, y ambos tipos tienen terminaciones nerviosas en todas las capas de la pared intestinal[51]. Las neuronas de primer orden hacen sinapsis con las de segundo orden en el asta dorsal de la médula espinal, que ascienden a través de los tractos espino-reticular y espino-talámico hasta los núcleos reticulares y el tálamo. El último tracto transmite la sensación consciente, mientras que el primero activa principalmente respuestas inconscientes a la información sensorial visceral. Se postula que las fibras espinales constituyen el sistema de inervación aferente más importante en la nocicepción visceral. Sin embargo, las fibras aferentes vagales proyectadas desde el esófago también tienen su rol, dado que pueden ser excitadas por la presencia de ácido, muy probablemente debido a una acción directa sobre la inervación mucosa[52].

Los nervios aferentes vagales y espinales expresan canales de cationes que actúan como sensores de ácido a nivel molecular. Varios receptores pueden modular la sensibilidad al ácido. Los canales iónicos sensibles al ácido ASIC1, ASOC2 y ASIC3 están activados por ácido y, como tales, pueden estar involucrados en la nocicepción durante un evento de reflujo ácido.

Los receptores vanilloides de potencial receptor transitorio (TRPV, *transient receptor potential vanilloid receptors*) también son receptores para la nocicepción esofágica inducida por ácido. El TRVP1 y el TRVP4, en particular, son capaces de activarse por una sustancia ácida. Además del ácido, el calor y los vaniloides como la capsaicina, también puede excitar receptores TRPV1[53].

La activación de PAR2 sensibiliza el cultivo de células humanas de epitelio esofágico en medio ácido, en parte por medio de la fosforilación de TRPV1. Esta podría ser una vía a través de la cual la activación de los mastocitos, por la liberación de triptasa activadora de PAR2, o el reflujo duodeno-gastro-esofágico, que contiene tripsina activadora de PAR2, sensibilizan el esófago al ácido débil[54].

La hipersensibilidad esofágica al reflujo puede deberse a una transmisión sensorial excesiva de las vísceras al cerebro (sensibilización periférica), a un procesamiento central aberrante (sensibilización central) o a una combinación de ambos mecanismos. Se ha demostrado que los pacientes con ERNE no solo tienen una mayor sensibilidad del esófago, sino también aumento de la sensibilidad somática de la pared torácica. Esto sugiere que es probable

que la sensibilización central desempeñe al menos un papel en la mecano-sensibilidad al ácido en este subgrupo de pacientes[54,55].

Un componente final del dolor esofágico es mediante la modulación psico-neuro-inmunitaria. Muchos pacientes con pirosis informan que el estrés psicológico empeora sus síntomas. Se sabe que el estrés experimental agudo reduce los umbrales de dolor a la perfusión de ácido esofágico[56]. Las comorbilidades psicosociales también determinan la gravedad de los síntomas de la ERGE, así como la respuesta al tratamiento. Los pacientes con ERGE tienen una mayor sensibilidad a la perfusión de ácido después de una noche de privación de sueño[56,57].

La hipervigilancia esofágica es un mecanismo psicológico que lleva a una mayor conciencia y amplificación de los síntomas y sensaciones esofágicas. Esta percepción sintomática incrementada genera una respuesta de miedo aprendida, que da como resultado un círculo vicioso de excitación del sistema nervioso autónomo que lleva a conductas inconscientes para evitar el síntoma. Ha sido mayormente estudiado en poblaciones con pirosis funcional. Sin embargo, alrededor de un 45% de pacientes con ERGE en tratamiento con IBP experimentan síntomas, por lo que son considerados en el grupo de ERGE refractario. Esto podría indicar que la hipervigilancia esofágica estaría implicada en la fisiopatología del ERGE refractario[50,58].

CONCLUSIÓN

La ERGE es una entidad compleja cuyos mecanismos fisiopatológicos no son del todo comprendidos. Se produce por un desequilibrio entre los factores protectores y agresores. Además de la presencia del material refluido en el esófago, hay otros factores que intervienen en su desarrollo, tales como alteraciones en la motilidad esofagogástrica, anomalías anatómicas y mecanismos neurosensoriales concomitantes.

El tratamiento con supresión del ácido gástrico es el más difundido actualmente. Sin embargo, el reconocimiento de mecanismos que estudien la cascada inflamatoria subyacente podría abrir un camino nuevo en el abordaje terapéutico de esta enfermedad.

FINANCIAMIENTO

Para la confección de este manuscrito no se ha recibido financiamiento.

CONFLICTO DE INTERESES

Julieta Argüero declara no tener conflicto de intereses. Daniel Sifrim ha trabajado como consultor para Reckitt Benckiser UK, Tecnología Jinshan, China y Alfasigma Italia.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hirschowitz BI. A critical analysis, with appropriate controls, of gastric acid and pepsin secretion in clinical esophagitis. Gastroenterology. 1991;101:149-58.
2. Collen MJ, Johnson DA, Sheridan MJ. Basal acid output and gastric acid hypersecretion in gastroesophageal reflux disease. Correlation with ranitidine therapy. Dig Dis Sci. 1994;39:410-7.
3. Gardner JD, Sloan S, Miner PB, Robinson M. Meal-stimulated gastric acid secretion and integrated gastric acidity in gastro-oesophageal reflux disease. Aliment Pharmacol Ther. 2003;17:945-53.
4. Fisher RS, Sher DJ, Donahue D, Knight LC, Maurer A, Urbain JL, et al. Regional differences in gastric acidity and antacid distribution: is a single pH electrode sufficient? Am J Gastroenterol. 1997;92:263-70.
5. Caparello C, Bravi I, Cantù P, Grigolon A, Tenca A, Mauro A, et al. Traditional vs wireless intragastric pH monitoring: are the two techniques comparable? Neurogastroenterol Motil. 2012;24:951-e464.
6. Fletcher J, Wirz A, Young J, Vallance R, McColl KE. Unbuffered highly acidic gastric juice exists at the gastroesophageal junction after a meal. Gastroenterology. 2001,121:775-83.
7. McColl KEL, Clarke A, Seenan J. Acid pocket, hiatus hernia and acid reflux. Gut. 2010;59:430-1.
8. Pandolfino JE, Schreiner MA, Lee TJ, Zhang Q, Kahrilas PJ. Bravo capsule placement in the gastric cardia: a novel method for analysis of proximal stomach acid environment. Am J Gastroenterol. 2005;100:1721-7.
9. Pandolfino JE, Zhang Q, Ghosh SK, Post J, Kwiatek M, Kahrilas PJ. Acidity surrounding the squamocolumnar junction in GERD patients: 'acid pocket' versus 'acid film'. Am J Gastroenterol. 2007;102:2633-41.
10. Boecxstaens V, Bisschops R, Blondeau K, Vos R, Scarpellini E, De Wulf D, et al. Modulation of the postprandial acid and bile pockets at the gastro-oesophageal junction by drugs that affect gastric motility. Aliment Pharmacol Ther. 2011;33:1370-7.
11. Stacher G, Lenglinger J, Bergmann H, Schneider C, Hoffmann M, Wölfl G, et al. Gastric emptying: a contributory factor in gastro-oesophageal reflux activity? Gut. 2000;47:661-6.
12. Penagini R, Hebbard G, Horowitz M, Dent J, Bermingham H, Jones K, et al. Motor function of the proximal stomach and visceral perception in gastro-oesophageal reflux disease. Gut. 1998;42:251-7.
13. Emerenziani S, Zhang X, Blondeau K, Silny J, Tack J, Janssens J, et al. Gastric fullness, physical activity, and proximal extent of gastroesophageal reflux. Am J Gastroenterol. 2005;100:1251-6.
14. Mittal R, Vaezi MF. Esophageal motility disorders and gastroesophageal reflux disease. N Engl J Med. 2020;383:1961-72.
15. Jiang Y, Bhargava V, Mittal RK. Mechanism of stretch-activated excitatory and inhibitory responses in the lower esophageal sphincter. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2009;297:G397-G405.
16. Dent J, Holloway RH, Toouli J, Dodds WJ. Mechanisms of lower oesophageal sphincter incompetence in patients with symptomatic gastrooesophageal reflux. Gut. 1988;29:1020-8.
17. Schoeman MN, Tippett MD, Akkermans LM, Dent J, Holloway RH. Mechanisms of gastroesophageal reflux in ambulant healthy human subjects. Gastroenterology. 1995;108:83-91.
18. Van Herwaarden MA, Samsom M, Smout AJ. Excess gastroesophageal reflux in patients with hiatus hernia is caused by mechanisms other than transient LES relaxations. Gastroenterology. 2000;119:1439-46.
19. Mittal RK. Current concepts of the antireflux barrier. Gastroenterol Clin North Am. 1990;19:501-16.
20. Sifrim D, Tack J, Lerut T, Janssens J. Transient lower esophageal sphincter relaxations and esophageal body muscular contractile response in reflux esophagitis. Dig Dis Sci. 2000;45:1293-300.
21. 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.
22. DeMeester TR, Wang CI, Wernly JA, Pellegrini CA, Little AG, Klementschitsch P, et al. Technique, indications, and clinical use of 24 hour esophageal pH monitoring. J Thorac Cardiovasc Surg. 1980;79:656-70.
23. Bredenoord AJ, Hemmink GJM, Smout AJPM. Relationship between gastro-oesophageal reflux pattern and severity of mucosal damage. Neurogastroenterol Motil. 2009;21:807-12.
24. Bredenoord AJ, Weusten BLAM, Curvers WL, Timmer R, Smout AJPM. Determinants of perception of heartburn and regurgitation. Gut. 2006;55:313-8.
25. Smith JA, Decalmer S, Kelsall A, McGuinness K, Jones H, Galloway S, et al. Acoustic cough-reflux associations in chronic cough: potential triggers and mechanisms. Gastroenterology. 2010;139:754-62.
26. Rosen R, Johnston N, Hart K, Khatwa U, Katz E, Nurko S. Higher rate of bronchoalveolar lavage culture positivity in children with nonacid reflux and respiratory disorders. J Pediatr. 2011;159:504-6.
27. 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.
28. Vaezi MF, Richter JE. Synergism of acid and duodenogastroesophageal reflux in complicated Barrett's esophagus. Surgery. 1995;117:699-704.
29. Pace F, Sangaletti O, Pallotta S, Molteni P, Porro GB. Biliary reflux and non-acid reflux are two distinct phenomena: a comparison between 24-hour multichannel intraesophageal impedance and bilirubin monitoring. Scand J Gastroenterol. 2007;42:1031-9.
30. Vaezi MF, Richter JE. Role of acid and duodenogastroesophageal reflux in gastroesophageal reflux disease. Gastroenterology. 1996;111:1192-9.
31. Bredenoord AJ, Weusten BLAM, Sifrim D, Timmer R, Smout AJPM. Aerophagia, gastric, and supragastric belching: a study using intraluminal electrical impedance monitoring. Gut. 2004;53:1561-5.
32. Emerenziani S, Sifrim D, Habib FI, Ribolsi M, Guarino MP, Rizzi M, et al. Presence of gas in the refluxate enhances reflux perception in non-erosive patients with physiological acid exposure of the oesophagus. Gut. 2008;57:443-7.
33. Cicala M, Emerenziani S, Caviglia R, Guarino MP, Vavassori P, Ribolsi M, et al. Intra-oesophageal distribution and perception of acid reflux in patients with non-erosive gastro-oesophageal reflux disease. Aliment Pharmacol Ther. 2003;18:605-13.
34. Koukias N, Woodland P, Yazaki E, Sifrim D. Supragastric Belching: Prevalence and Association With Gastroesophageal Reflux Disease and Esophageal Hypomotility. J Neurogastroenterol Motil. 2015;21:398-403.
35. Zerbib F, Duriez A, Roman S, Capdepont M, Mion F. Determinants of gastro-oesophageal reflux perception in patients with persistent symptoms despite proton pump inhibitors. Gut. 2008;57:156-60.
36. Tipnis NA, Rhee PL, Mittal RK. Distension during gastroesophageal reflux: effects of acid inhibition and correlation with symptoms. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2007;293:G469-G474.

37. Richter JE, Blackwell JN, Wu WC, Johns DN, Cowan RJ, Castell DO. Relationship of radionuclide liquid bolus transport and esophageal manometry. J Lab Clin Med. 1987;109:217-24.
38. Ang D, Blondeau K, Sifrim D, Tack J. The spectrum of motor function abnormalities in gastroesophageal reflux disease and Barrett's esophagus. Digestion. 2009;79:158-68.
39. Schoeman MN, Holloway RH. Integrity and characteristics of secondary oesophageal peristalsis in patients with gastro-oesophageal reflux disease. Gut. 1995;36:499-504.
40. Frazzoni M, Conigliaro R, Mirante VG, Melotti G. The added value of quantitative analysis of on-therapy impedance-pH parameters in distinguishing refractory non-erosive reflux disease from functional heartburn. Neurogastroenterol Motil. 2012;24:41-6,e87.
41. Frazzoni M, de Bortoli N, Frazzoni L, Furnari M, Martinucci I, Tolone S, et al. Impairment of chemical clearance and mucosal integrity distinguishes hypersensitive esophagus from functional heartburn. J Gastroenterol. 2017;52:444-51.
42. Murray JA, Kost LJ, Hardtke C, Shahin W. Bolus transport in the proximal and distal esophagus as measured by intraluminal impedance. Gastroenterology. 2000;118:A133.
43. Souza RF, Bayeh L, Spechler SJ, Tambar UK, Bruick RK. A new paradigm for GERD pathogenesis. Not acid injury, but cytokine-mediated inflammation driven by HIF-2α: a potential role for targeting HIF-2α to prevent and treat reflux esophagitis. Curr Opin Pharmacol. 2017;37:93-9.
44. Dunbar KB, Agoston AT, Odze RD, Huo X, Pham TH, Cipher DJ, et al. Association of acute gastroesophageal reflux disease with esophageal histologic changes. JAMA. 2016;315:2104-12.
45. Lundell LR, Dent J, Bennett JR, Blum AL, Armstrong D, Galmiche JP, et al. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. Gut. 1999;45:172-80.
46. 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.
47. Woodland P, Al-Zinaty M, Yazaki E, Sifrim D. In vivo evaluation of acid-induced changes in oesophageal mucosa integrity and sensitivity in non-erosive reflux disease. Gut. 2013;62:1256-61.
48. Woodland P, Aktar R, Mthunzi E, Lee C, Peiris M, Preston SL, et al. Distinct afferent innervation patterns within the human proximal and distal esophageal mucosa. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2015;308:G525-G531.
49. Ustaoglu A, Nguyen A, Spechler S, Sifrim D, Souza R, Woodland P. Mucosal pathogenesis in gastro-esophageal reflux disease. Neurogastroenterol Motil. 2020;32:e14022.
50. Yadlapati R, Tye M, Keefer L, Kahrilas PJ, Pandolfino JE. Psychosocial distress and quality of life impairment are associated with symptom severity in PPI non-responders with normal impedance-pH profiles. Am J Gastroenterol. 2018;113:31-8.
51. Chen CL. Visceral hypersensitivity in non-erosive reflux disease: neurogenic overwhelming in esophagus? Digest Dis Sci. 2013;58:2131-2.
52. Kollarik M, Ru F, Brozmanova M. Vagal afferent nerves with the properties of nociceptors. Auton Neurosci. 2010;153:12-20.
53. Holzer P. Acid-sensitive ion channels in gastrointestinal function. Neuropharmacology. 2015;94:72-9.
54. Kandulski A, Wex T, Mönkemüller K, Kuester D, Fry LC, Roessner A, et al. Proteinase-activated receptor-2 in the pathogenesis of gastroesophageal reflux disease. Am J Gastroenterol. 2010;105:1934-43.
55. Sarkar S, Thompson DG, Woolf CJ, Hobson AR, Millane T, Aziz Q. Patients with chest pain and occult gastroesophageal reflux demonstrate visceral pain hypersensitivity which may be partially responsive to acid suppression. Am J Gastroenterol. 2004;99:1998-2006.
56. Fass R, Naliboff BD, Fass SS, Peleg N, Wendel C, Malagon IB, et al. The effect of auditory stress on perception of intraesophageal acid in patients with gastroesophageal reflux disease. Gastroenterology. 2008;134:696-705.
57. Schey R, Dickman R, Parthasarathy S, Quan SF, Wendel C, Merchant J, et al. Sleep deprivation is hyperalgesic in patients with gastroesophageal reflux disease. Gastroenterology. 2007;133:1787-95.
58. Riehl ME, Keefer L. Hypnotherapy for Esophageal Disorders. Am J Clin Hypn. 2015;58:22-33.