

Enfermedad por reflujo esófago gástrico: una entidad a tener en cuenta

Gastroesophageal reflux disease: an entity to take into account

Dr. Alfredo Arredondo Bruce ^I; Dra. Jacqueline Amores Carraté ^{II}; Dr. Gustavo Guerrero Jiménez ^{III}; Dr. Roberto Reyes Oliva ^{IV}

^I Especialista de II Grado en Medicina Interna. Profesor Auxiliar. Hospital Universitario Clínico Quirúrgico Amalia Simoni. Camagüey, Cuba.

^{II} Especialista de I Grado en Anatomía Patológica. Profesor Instructor.

^{III} Especialista de I Grado en Medicina Interna. Profesor Instructor

^{IV} Especialista de I Grado en Medicina Interna. Instructor

RESUMEN

La patogénesis de la esofagitis de reflujo está fundamentalmente relacionada a la ruptura de mecanismos de defensa normales que evitan el paso en exceso de ácido gástrico o pepsina a la porción inferior del esófago. Esto involucra una serie de defectos de los mecanismos anti reflujos y de limpieza del esófago. El conocimiento de estos componentes subyacentes, estructurales, funcionales, celulares y moleculares de la patogenia de la esofagitis de reflujo nos ayudará a mejorar el manejo de esta entidad y así evitar su progresión.

Palabras claves: Esofagitis, ácido gástrico, pepsina.

ABSTRACT

The pathogenesis of the reflux esophagitis is fundamentally related to the rupture of normal defense mechanisms that avoid the pass in excess of gastric acid or pepsin to the inferior portion of the esophagus. This involves a series of defects of the antireflux and esophageal cleaning mechanisms. The knowledge of these subjacent, structural, functional, cellular and molecular components of the reflux esophagitis pathogeny will help us to improve the management of this entity and this way to avoid its progression.

Key words: Esophagitis, gastric acid, pepsin.

INTRODUCCIÓN

El reflujo gastroesofágico es el paso del contenido gástrico a la porción distal del esófago, siendo en ocasiones asintomático; por lo que se considera normal o fisiológico. Sin embargo, cuando está asociado con síntomas como pirosis, disfagia, tos, crisis de asma o dolor torácico atípico se asocia generalmente a un daño de la mucosa esofágica, oro faringe, laringe, árbol bronquial, y pulmones. Cuando el reflujo es sintomático y se acompaña de estas lesiones se conoce como enfermedad por reflujo esofágico gástrico, (ERGE).^{1, 2} Generalmente se produce por trastorno de los mecanismos que previenen la entrada excesiva de contenido gástrico (ácido, pepsina, y sales biliares) en el esófago distal.

Basándose en la apariencia endoscópica de la mucosa esofágica, el ERGE se clasifica en tres categorías principales:

- 1) Esofagitis de reflujo, (ER) caracterizada por la presencia de erosiones o úlceras de la mucosa.
- 2) Enfermedad por reflujo no erosiva (ERNE) conocida también como enfermedad por reflujo endoscópica negativa, en la cual no hay cambios en la mucosa.^{2, 3}
- 3) Esófago de Barret, en el cual el epitelio escamoso es reemplazado por un epitelio metaplásico columnar, pudiendo los pacientes en el curso del tiempo evolucionar de un estado al otro.

Realizamos esta revisión bibliográfica con el interés de revisar la fisiopatología de esta entidad.

Esofagitis de reflujo

La esofagitis de reflujo está caracterizada por la presencia de síntomas de la enfermedad por reflujo gastro esofágico (ERGE) con erosiones y/o úlceras visibles endoscópicamente.⁴ En casos muy severos de reflujo los pacientes pueden desarrollar anemia ferropénica, disfagia, (Síndrome de Paterson Kelly) y esófago de Barret estando estos últimos en riesgo de evolucionar a un Adenocarcinoma esofágico.^{5, 6}

Mecanismos de defensa esofágicos

El esófago se protege del reflujo gástrico por numerosos mecanismos fisiopatológicos que se pueden agrupar en tres líneas de defensa, las cuales minimizan el reflujo (mecanismo anti reflujo) y el daño de la mucosa (mecanismos protectores de la mucosa).

La primera línea de defensa comprende numerosas estructuras anatómicas que incluyen el esfínter esofágico inferior (EEI), el cual es un anillo formado por musculatura lisa, localizado en los 2- 3 últimos centímetros del esófago que sirve de barrera mecánica, junto al paso por el diafragma, el cual circunda el esfínter potenciando así su mecanismo de barrera, el ángulo de His, el cual forma un ángulo anatómico agudo entre el cardias del estómago y la porción distal del esófago realizando un mecanismo de válvula en el segmento intrabdominal del esófago, sin embargo no es perfecta, por lo que se necesitan de segunda y tercera línea defensiva.

La segunda línea de defensa comprende numerosos mecanismos de limpieza, como son la gravedad, la peristalsis esofágica, secreción salival y de las glándulas submucosas del esófago, los cuales eliminan la secreción ácida del esófago y disminuyen el tiempo de contacto con la mucosa.

La tercera línea de defensa comprende los mecanismos celulares y moleculares responsables de la resistencia tisular y epitelial, como son el bicarbonato de la superficie, ultra estructuras epiteliales, la capacidad buffer del epitelio (cytosol) y el espacio inter celular, la membrana epitelial baso lateral de transportadores ácidos,^{8, 9, 10} el rico suplemento de sangre de la mucosa esofágica y la secreción de bicarbonato que ayuda en la eliminación de ácido, minimizando el daño causado por el ácido gástrico.

Debilidad de los mecanismos de defensa

Generalmente la ERGE no está asociada con el aumento de la secreción ácida, de pepsina u otra sustancia agresiva en el reflujo; no obstante está relacionada con la ruptura o debilidad de los mecanismos de defensa.¹¹ Estas debilidades contribuyen al desarrollo de la ERGE, el retraso en la eliminación de ácido es secundario generalmente a la incompetencia del esfínter esofágico inferior, a trastornos de la motilidad o a la presencia de una hernia hiatal,¹² todos estos cambios pueden ocurrir solos o combinados, siendo responsables del desarrollo de la esofagitis de reflujo.¹³

La relajación transitoria del esfínter esofágico puede llevar a la exposición de la mucosa al ácido y la pepsina,¹⁴ el mismo está mediado por el vago en respuesta a la distensión gástrica que puede ser causada por acumulación de gas en el fundus gástrico y trastornos de la motilidad en la región proximal del estómago. Esta relajación transitoria es la responsable del reflujo ácido y de pepsina en el desarrollo de la enfermedad por reflujo no erosiva, debido a esta relajación transitoria estos pacientes experimentan largos períodos de exposición al ácido y la pepsina con defensas esofágicas normales.¹⁵

Patogénesis de la esofagitis de reflujo

Numerosos estudios han demostrado que el factor principal en el desarrollo de la esofagitis de reflujo es la incompetencia del esfínter esofágico inferior,¹⁶ y la presencia de hernia hiatal,¹³ estos dos factores, unidos al incremento de la presión intra abdominal (reflujo de estrés) produce debilidad de los mecanismos normales de defensa, incrementando así el contacto del ácido con la mucosa esofágica, retrasando su eliminación, lo que contribuye al desarrollo de la esofagitis de reflujo.¹¹ La presencia de hernia hiatal está asociada con el incremento de la severidad de las ERGE, particularmente cuando la hernia es de gran tamaño; una hernia no reducible rompe la integridad del mecanismo del esfínter interfiriendo con la limpieza del esófago.¹⁷

La causa de la incompetencia del esfínter esofágico en la esofagitis de reflujo fue estudiado por Shafik y col. ¹⁸ Los autores investigaron la hipótesis de que la incompetencia del esfínter resulta de un fallo de la distensión gástrica que produce una contracción anormal del esfínter esofágico inferior con anomalías en la contracción del diafragma. En dicho estudio los autores examinaron diecinueve pacientes (11 hombres y 8 mujeres) que padecían de esofagitis de reflujo y hernia hiatal y esperan fundoplicatura, el grupo control consistió en 8 voluntarios (5 hombres y 3 mujeres) sin reflujo ni hernia hiatal, los autores estudiaron la actividad electromiográfica y la respuesta presiométrica del esfínter inferior y el diafragma crural separando la distensión gástrica de la esofágica. En el grupo control la distensión esofágica disminuyó la actividad electromiográfica tanto en el esfínter esofágico inferior como en el diafragma crural, en los casos de ERGE, el esfínter esofágico inferior y el diafragma crural no respondieron a la distensión gástrica o esofágica, mostrando una respuesta paradójica, apuntando entonces a una disfunción neurogénica.¹⁸

La disfunción del sistema nervioso autonómico en pacientes con ERGE, fue la base del proyecto desarrollado por Chen y col. Los autores examinaron el role de este sistema en dos grupos: pacientes con ERGE, (diecisiete pacientes con esofagitis no erosiva y dieciocho con esofagitis erosiva) y un grupo control de veinte sujetos sanos.

Los pacientes con ERGE se escogieron en base a síntomas típicos de reflujo, hallazgos endoscópicos y medición de niveles de PH durante 24 horas, los autores también obtuvieron la variabilidad en la frecuencia cardíaca calculando la banda de frecuencia baja (LF) y la alta (HF), y la relación LF/HF. La banda de baja HF; se encontró en pacientes portadores de esofagitis erosiva ($p < .01$) v/s los controles ($p < .05$), la banda de poder HF y la relación HF/LF era significativamente más baja en pacientes con esofagitis no erosiva ($p < .05$) v/s control. Otros parámetros como edad, sexo, índice de masa corporal, o uso de tabaco, no mostraron diferencias entre las esofagitis erosivas y no erosivas, tomando esos resultados los autores concluyen que los pacientes con esofagitis erosiva o no erosiva pueden presentar síntomas similares pero difieren en los patrones de disfunción autonómica.

Estos dos estudios ^{18, 19} muestran que la disfunción del esfínter esofágico inferior y el diafragma juegan un papel importante en el desarrollo de la esofagitis de reflujo, la disfunción neuromuscular o autonómica contribuyen también a la disfunción del esfínter, sin embargo se necesitan otras investigaciones para definir la exacta naturaleza del defecto neuromuscular y que papel juega la disfunción del esfínter esofágico inferior, precediendo los cambios estructurales o cambios secundarios a la entidad.

Alteraciones moleculares y celulares en el desarrollo de la esofagitis de reflujo

Acorde a un estudio realizado en el 2003, la dilatación de los espacios inter celulares es un marcador extremadamente sensible del daño por reflujo gastroesofágico y la enfermedad por reflujo no erosiva,²⁰ adicionalmente también es el marcador más apropiado para evaluar el daño de la enfermedad por reflujo no erosiva. Un espacio inter celular dilatado de más de $0,74 \mu\text{m}$ es un indicador de daño, cuando es solitaria y se encuentra unida a reflujo ácido no existen diferencias cualitativas o cuantitativas entre la esofagitis por reflujo y la enfermedad por reflujo no erosiva.²⁰

Yoshida y col.²¹ estudiaron los cambios de la mucosa esofágica atribuidos a la interleukina -8 (IL-8) y el papel de la misma en la patogenia de la esofagitis de reflujo, estudiaron el papel que juegan los ácidos biliares en la expresión de la IL-8 en las células epiteliales normales del esófago humano, así como sus mecanismos moleculares usando ácidos biliares no conjugados, conjugados y citoquinas inflamatorias para estimular las células epiteliales esofágicas, midiendo las proteínas y el RNA mensajero (mRNA) de la IL-8. Adicionalmente examinaron las protein kinasas y los factores de transcripción relacionados con la síntesis de IL-8, usando inhibidores de las protein kinasas y los vectores de expresión de la luciferasa, respectivamente.

Ellos encontraron que los ácidos biliares no conjugados pueden inducir la producción de IL-8 en las células epiteliales del esófago del humano, a mayores niveles que los no conjugado, estos últimos sin embargo producen un notable incremento en la producción de IL-8 en medio ácido, los resultados apoyan las hipótesis de que los ácidos biliares inducen la expresión de la IL-8 desde las células epiteliales e indican el posible papel de la IL-8 en la patogenia de la esofagitis por reflujo.¹⁹

El papel de la IL-8 en el desarrollo de la esofagitis de reflujo fue estudiada también por Isomoto y col.²² donde examinaron dos receptores diferentes (receptores CXC, del tipo CXCR-1 y CXCR-2), midiendo los niveles de expresión de mRNA en pacientes con esofagitis de reflujo. Esta investigación se basó en la medición de la IL-8 en el paso de los neutrófilos a través de sus receptores, se tomaron dos grupos con quince sujetos normales y otro con veintiséis pacientes con esofagitis de reflujo, tomándose en ambos biopsias a 3 cm. sobre la unión gastroesofágica, una de ellas fue congelada para medir los niveles de mRNA, CXCR-1, y CXCR-2 y la otra se fijó en formol para evaluación histopatológica. Comparados con el grupo control los niveles de mRNA CXCR-1 Y 2, disminuyeron en la mucosa esofágica de los pacientes portadores esofagitis de reflujo. Sin embargo no hubo diferencias significativas en el nivel de expresión del mRNA en los casos con diferentes grados de reflujo endoscópicamente visibles, este estudio demostró que la sobre expresión de la IL-8 en pacientes con esofagitis de reflujo iba asociada con niveles inferiores a los esperados de acuerdo a la afectación de la mucosa.²²

Para investigar el papel de las citoquinas, los neutrófilos y las especies reactivas al oxígeno (ROS) en la patogenia de la esofagitis por reflujo, Yamaguchi y col.²³ estudiaron la esofagitis producida en ratas por la ligadura a nivel del límite de la cresta entre el estómago y la parte inferior del duodeno; al extraer el esófago se

estudió histológicamente con varios parámetros incluyendo índice de lesiones, peso de la humedad, sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico, (índice de peroxidación), actividad de la mieloperoxidasa, (índice de acumulación de neutrófilos), factor de necrosis tumoral α , (FNT- α), y citoquinas inductoras de la quimioatracción del neutrófilo (CINC-1). La expresión del mRNA, del factor de necrosis tumoral alfa, y el CINC, fueron analizados encontrando un incremento de los valores de los marcadores de la inflamación, la expresión del mRNA de las citoquinas fueron observadas a las tres horas después de la inducción. El estudio histológico demostró la presencia de infiltración por neutrófilos y edema de la mucosa y submucosa a las 12 y 18 horas, los autores concluyeron que las especies reactivas al oxígeno (ROS) y la peroxidación lipídica derivan fundamentalmente de los neutrófilos, los cuales son estimulados por FNT - α y CINC -1, ambos implicados en la inflamación producida por el reflujo.

Estos estudios muestran que las células epiteliales del esófago, y los productos derivados del leucocito como las especies reactivas al oxígeno y el anión superóxido, juegan un papel importante en el desarrollo de la esofagitis de reflujo.²⁴ La interleukina 8 es el prototipo de quimocinas CXC segregadas por las células epiteliales del esófago, las cuales reclutan a los neutrófilos en los sitios de inflamación.²⁵

Fitzgerald y col. reportaron un significativo incremento de la expresión de los niveles de mRNA, IL-8 en las biopsias obtenidas en pacientes con esofagitis de reflujo.²⁶ Yoshida y col.²¹ e Isometo y col.²² afirmaron en sus estudios el papel de la IL-8 en la patogenia de la esofagitis de reflujo, siendo utilizada esta relación entre los niveles de IL-8 y el grado de esofagitis de reflujo en el sistema de clasificación los Ángeles.²⁵

La IL-8 actúa sobre los neutrófilos estimulando la secreción de varias especies reactivas al oxígeno, las cuales producen el daño tisular de la mucosa.²⁷ Muchos de estos mediadores de la inflamación son relajantes de los músculos lisos circunferenciales, lo que disminuye la presión del esfínter esofágico inferior y la peristalsis esofágica, ambas correlacionadas con el reflujo.

Progresión de la enfermedad por reflujo no erosiva a la esofagitis por reflujo

Numerosos estudios han mostrado que los pacientes con enfermedad por reflujo sintomática (SGERD) sin cambios endoscópicos asociados pueden desarrollar

posteriormente esofagitis de reflujo. Kawanishi ²⁸ estudió esta hipótesis por 5 años en cuatrocientos noventa y siete personas bajo control endoscópico anual, de ellos cuarenta y siete eran sintomáticos y cuatrocientos cincuenta no, la hernia hiatal se encontró en el 31.9% del grupo SGERD y 10.9% del otro grupo, encontrando que un mayor número de casos desarrollaron esofagitis en el grupo sintomático (11.3%) comparándolo con el grupo asintomático. El autor concluyó que la presencia de la enfermedad por reflujo esofago gástrica sintomática es un factor de riesgo ($p < .01$), la ausencia de infección por *Helicobacter pylori*, ($p < .01$) la ausencia de atrofia de la mucosa gástrica, ($p < .01$) elevado índice de masa corporal, ($p < .05$) el fumar y la ingestión de alcohol.²⁸

Estos resultados prueban que los hábitos de fumar e ingestión de alcohol aumentan el riesgo de evolucionar desde una enfermedad por reflujo no erosiva a la esofagitis de reflujo.

Direcciones futuras

Aún quedan muchas preguntas sin respuesta, como son las implicaciones genéticas y de la herencia en el desarrollo de la esofagitis de reflujo; hay estudios que demuestran un incremento en la concordancia de GERD en hermanos homocigóticos comparados con dicigóticos, sugiriendo la presencia de factores genéticos en la patogenia de por lo menos un tercio de la población afectada de esta entidad en USA.²⁹ Se necesitan otros estudios para encontrar la relación genética con la incompetencia del esfínter esofágico y los mecanismos de defensa de la mucosa esofágica a los niveles moleculares, el papel de la membrana celular y los complejos de unión intra celular, así como el flujo de sangre y los transportadores epiteliales en la patogenia de la esofagitis de reflujo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Quigley EM. New developments en the pathophysiology of gastro-oesophageal reflux disease. (GERD): Implications for patient management. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2003; 171 (Suppl 2): 43-51
2. Orlando RC. Overview of the mechanism of gastro oesophageal reflux. *Am. J. Med.* 2001.; 111 (Suppl 8A): 174S-7S
3. Talley NJ. Review Article; gastro-oesophageal reflux disease- how wide is its span? *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2004.; (Suppl 5) : 27-37

4. De Hertogh G, Ectors N, Van Eyken P, Geboes K. Review article. The nature of oesophageal injury in gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2006; Suppl 2:17- 26
5. Mc Dougall NI, Johnston BT, Kee F, Collins JC, Mc Farland RJ, Love AH. Natural history of reflux oesophagitis: a 10 years follow- up of patient symptomatology and quality of life. *GUT.* 1996;38: 481- 6
6. Quatu –Lascar R, Fitzgerald RC, Tridafilopoulos G. Differentiation and proliferation in Barrett' oesophagus and the effects of acid suppression. *Gastroenterology.* 1999; 117: 327*-35
7. Murphy SJ, Anderson LA, Johnston BT. Have patients with esophagitis got an increased risk of Adenocarcinoma? Results from a population –based study. *World J. Gastroenterol.* 2005; 11 (46): 7290-5.
8. Kahrilas PJ, Pendolfino JE. The target of therapies: Pathophysiology of gastro-oesophageal reflux disease. *Gastroint. Endosc. Clin. N. Am.* 2003; 13: 1-17.
9. Kahrilas PJ. GERD pathogenesis, pathophysiology, and clinical manifestation. *Clev. Clin. J. Med.* 2003; 70 (Suppl 5) S4-19.
10. Orlando RC. Pathogenesis of reflux oesophagitis and Barrett' oesophagus. *Med. Clin. North Am.* 2005;89:(2):219-41
11. Orlando RC. Pathogenesis of gastro oesophageal reflux disease. *Gastroenterol. Clin N. Am.* 2002; 31: 835-S44.
12. Dodds WJ, Dent J, Hogan WJ, et al. Mechanism of gastro oesophageal reflux in patients with reflux oesophagitis. *N. Eng. J. Med.* 1982; 307:1547-52.
13. Van Herwaarden MA, Samasom M, Smout AJ. Excess of gastro oesophageal reflux in patients with hiatus hernia is caused by mechanism other than transient LES relaxations. *Gastroenterology.* 2000;119:1439-46
14. Mittal RK, Holloway R, Penagini R, Blacvkshow I, Dent J. Transient lower oesophageal sphincter relaxation. *Gastroenterology.* 1995; 95:593-9.
15. Mittal RK, Mc Callum RW. Characteristic and frequency of transient relaxations of the lower oesophageal sphincter in patients with reflux oesophagitis. *Gastroenterology.* 1998; 95:593-9.
16. Boeckxstaens GEE. Review article. Pathophysiology of gastro oesophageal reflux disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 200726(2):149-60.
17. Sloan S, Redemaker AW, Kahriles PJ. Determinants of gastro oesophageal junction incompetence hiatal hernia, lower oesophageal sphincter or both? *Ann. Intern. Med.* 1992; 117: 977-82.

18. Shakif A, Shakif I, El-Sibel O, Shekiff AA. On the oesophageal of gastrointestinal reflux. The concept of gastro oesophageal dyssinergia. *J. Thoracic. Cardiovasc. Surg.* 2005; 130. (2): 4011-7.
19. Chen CI, Orr WC, Yeng CC, Kuo TB. Cardiac autonomic regulation differentiates reflux disease with and without erosive oesophagitis. *Scand. J. Gastroentero.* 2006; 41 (9):1001-6.
20. Calabrese C, Fabrbril A, Bortolotti M. Dilated inter cellular spaces as a marker of oesophageal damage: comparative results in gastro-oesophageal reflux disease with or without bile reflux. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2003; 18 (5):525-32.
21. Yoshida N, Imamoto E, Uchiyama K. Molecular mechanisms involved in interleukin -8 productions by normal human oesophageal epithelial cells. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2006; Suppl 4:219-6.
22. Isomoto H, Kanasawa Y, Nishi Y, Wen CY, Inoue K, Kohno S. Expression of CXC receptor 1 and 2 in oesophageal mucosa of patients with reflux esophagitis. *World J. Gastroenterol.* 2005; 11(12): 1793-7.
23. Yamaguchi T, Yoshida N, Tomatsuri N. Cytokine - Induced neutrophil accumulation in the pathogenesis of acute reflux esophagitis in rats. *Int. J. Mol. Med.* 2005; 16(1):71-7.
24. Jimenez P, Plazuelo E, Sanchez MT, Ortega J, Soleras F, Lanes A. Radical and antioxidants systems in reflux esophagitis and Barrett' oesophagus. *World. J. Gastroenterol.* 2005; 11 (18): 2697-703.
25. Isomoto H, Wang A, Mizauta Y. Elevated levels of chemokines in oesophageal mucosa of patients with reflux oesophagitis. *Am. J. Gastro.* 2003; 98(3): 551-6.
26. Fitzgerald RC, Onwuegbus BA, Bajat- Elliotn M. Diversity in oesophageal phenotypic response to gastro- oesophageal reflux. Immunological determinants. *Gut.* 2002; 50: 451-9.
27. Isomoto H, Miyazaki M, Mizuta Y. Expression of nuclear factor KappaB in *Helicobacter pylori* infected gastric mucosa detected with Southwesterns histochemistry. *Scand. J. Gastroenterol.* 2000; 35:247-54.
28. Kawanishi M. Will symptomatic gastro- oesophageal reflux disease develop into reflux esophagitis? *Gastroenterol.* 2006; 41(5): 440-3.
29. Sonnenberg A. Epidemiological aspects in the occurrence and natural history of gastro-oesophageal reflux disease. In Fass R. Ed. *Hot Topic; GERD/Dysphagia.* Philadelphia: Hanley /Belfus; 2004; 1-22.

Recibido: 21 de enero de 2008

Aprobado: 7 de Julio de 2008

Dr. Alfredo Arredondo Bruce: alfredoab@finlay.cmw.sld.cu