



Acta Gastroenterológica Latinoamericana
ISSN: 0300-9033
ISSN: 2429-1119
actasage@gmail.com
Sociedad Argentina de Gastroenterología
Argentina

El lado más sensible del esófago en relación con el reflujo gastroesofágico. Enseñanzas de ROMA IV

Tawil, José; Fass, Ronnie

El lado más sensible del esófago en relación con el reflujo gastroesofágico. Enseñanzas de ROMA IV

Acta Gastroenterológica Latinoamericana, vol. 50, núm. 1, 2020

Sociedad Argentina de Gastroenterología, Argentina

Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=199362767014>

Revisión

El lado más sensible del esófago en relación con el reflujo gastroesofágico. Enseñanzas de ROMA IV

The most sensitive side of the esophagus related to gastro
esophageal reflux. Teachings from Rome IV

José Tawil drjosetawil@gmail.com

Gedyt, Gastroenterología Diagnóstica y Terapéutica. Buenos Aires,
Argentina

Ronnie Fass

Metrohealth Medical Center. Cleveland, Estados Unidos

Acta Gastroenterológica
Latinoamericana, vol. 50, núm. 1, 2020

Sociedad Argentina de Gastroenterología,
Argentina

Recepción: 04 Octubre 2019
Aprobación: 04 Octubre 2019
Publicación: 23 Marzo 2020

Redalyc: [https://www.redalyc.org/
articulo.oa?id=199362767014](https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=199362767014)

Resumen: Roma IV incorporó una nueva categoría diagnóstica dentro del grupo de los trastornos del esófago, denominada hipersensibilidad al reflujo. Este nuevo nombre reemplazó al término esófago hipersensible e incluye a pacientes con parámetros de reflujo normales pero con correlación sintomática con los eventos de reflujo gastroesofágico. En pacientes con pirosis sin respuesta a inhibidores de la bomba de protones es un diagnóstico a descartar junto con el de pirosis funcional, en la cual no existe correlación sintomática entre evento de reflujo y síntoma. La pirosis funcional, que denota falta de correlación entre síntomas y eventos de reflujo en el escenario de prueba de reflujo normal, y la hipersensibilidad al reflujo deben ser excluidas en pacientes que no responden al tratamiento con inhibidores de la bomba de protones. Los pacientes con hipersensibilidad al reflujo demuestran hipersensibilidad esofágica al reflujo (cualquier tipo) y tanto en aquellos con hipersensibilidad al reflujo como en los que tienen pirosis funcional, los síntomas son impulsados por sensibilización central y periférica. La correcta diferenciación permite un enfoque terapéutico con mayor chance de éxito. Los moduladores del dolor son el pilar del tratamiento de los pacientes con ambos trastornos, aunque aquellos con hipersensibilidad al reflujo pueden también mostrar respuesta al tratamiento antirreflujo.

Palabras clave: Reflujo gastroesofágico, hipersensibilidad al reflujo, pirosis funcional, desórdenes funcionales de esófago, desórdenes de la interacción cerebro-intestinal, Roma IV.

Abstract: Rome IV incorporated a new diagnostic category into the functional esophageal disorders group called reflux hypersensitivity. This new name replaced the term hypersensitive esophagus and included patients with normal acid reflux parameters but with symptomatic correlation with reflux events. Functional heartburn, which denoted lack of correlation between symptoms and reflux events in the background of normal pH test, and reflux hypersensitivity, should be excluded in heartburn patients who failed proton pump inhibitor treatment. Reflux hypersensitivity patients demonstrates esophageal hypersensitivity to reflux (any type), and both, reflux hypersensitivity and functional heartburn's symptoms are driven by central and peripheral sensitization. The correct differentiation between these two esophageal disorders allows a therapeutic approach with greater chance of success. Neuromodulators are considered the mainstay of treatment for these patients even though patients with reflux hypersensitivity demonstrate response to anti-reflux treatment as well.

Keywords: Gastro esophageal reflux, reflux hypersensitivity, functional heartburn, functional esophageal disorders, brain-gut interaction disorders, Rome IV.

Abreviaturas

IBP: Inhibidores de la bomba de protones.

ERGE: Enfermedad por reflujo gastroesofágico.

EB: Esófago de Barrett.

ERNE: Enfermedad por reflujo no erosiva.

PF: Pirosis funcional.

HR: Hipersensibilidad al reflujo.

La enfermedad por reflujo gastroesofágica (ERGE) se caracteriza clínicamente por pirosis y regurgitación. Si bien la prueba a la respuesta a los inhibidores de la bomba de protones (IBP) es hoy día el primer paso diagnóstico de la ERGE, es la endoscopia la que define el fenotipo en enfermedad por reflujo erosiva (ERE), esófago de Barrett (EB) y no erosiva (ERNE). Es este último grupo el que muestra la menor respuesta a los IBP y, en parte, esta menor respuesta se debe a que muchos de estos pacientes no tienen verdadera enfermedad por reflujo como causa de sus síntomas. La respuesta a los IBP dependerá de la relación causal entre el reflujo ácido y el síntoma. Sin embargo, en un porcentaje variable de pacientes, la pirosis puede ser generada por hipersensibilidad a un estímulo químico o mecánico que no siempre es ácido. La mejor categorización del paciente con pirosis permite mejorar la estrategia terapéutica y por ello es fundamental familiarizarse con los términos de hipersensibilidad al reflujo (HR) y de pirosis funcional (PF) que, junto con el globus, la disfagia funcional y el dolor torácico esofágico funcional son los trastornos esofágicos dentro de la nueva clasificación de los trastornos de la interacción intestino-cerebro de Roma IV.

Como definen la hipersensibilidad al reflujo y la pirosis funcional y el porqué del cambio de criterios en ROMA IV

Basado en el entendimiento de la fisiopatogenia de los síntomas de los pacientes con trastornos funcionales del tracto gastrointestinal, Roma IV modificó este término por el de trastornos de la interacción intestino-cerebro. En esta nueva clasificación de Roma IV, los trastornos esofágicos son el dolor torácico esofágico funcional, el globus, la disfagia funcional, la hipersensibilidad al reflujo y la pirosis funcional.¹

El término pirosis funcional (PF) fue introducido a fines de la década de 1980 para categorizar a aquellos pacientes con síntomas de reflujo gastro-esofágico pero sin la esperada respuesta sintomática al tratamiento convencional con inhibidores del ácido. En cambio, el término hipersensibilidad al reflujo es reciente, introducido en los criterios de Roma IV, para reemplazar al antes denominado esófago hipersensible dentro de los criterios de Roma II.²

En Roma II, el comité de expertos sugirió que los pacientes con pirosis y endoscopia alta normal se dividieran en aquellos con enfermedad por reflujo no erosiva (ERNE) y con pirosis funcional. El grupo de pirosis funcional incluía a pacientes con esófago hipersensible (aquellos cuyos

síntomas se correlacionan con eventos de reflujo ácido) y a pacientes con pirosis no relacionada con eventos reflujo. En Roma III, en cambio, se dividió el grupo de ERNE en pacientes con exposición anormal al ácido esofágico, pacientes con esófago hipersensible y pacientes con síntomas no relacionados con el reflujo que respondían al tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (IBP).³

Los criterios de trastornos funcionales esofágicos de Roma IV dividen a los pacientes con pirosis y endoscopia normal en tres grupos a partir del resultado del monitoreo de reflujo mediante pH impedanciometría realizado sin IBP.¹ Estos tres grupos son los de aquellos pacientes con verdadera ERNE (exposición ácida anormal con o sin asociación sintomática), hipersensibilidad al reflujo (aquellos con exposición ácida normal, asociación sintomática positiva) y pirosis funcional (pacientes con exposición ácida normal y sin asociación sintomática). Roma IV considera que la hipersensibilidad al reflujo debe ser un trastorno en sí, por separado del resto,¹ a diferencia de los criterios de Roma previos.

El principal motivo en la diferenciación de los tres grupos de ERNE radica en la conducta terapéutica, ya que en la verdadera ERNE el tratamiento estará especialmente dirigido a evitar los eventos de reflujo; en cambio, en los pacientes con HR el rol del ácido es menor y el de la sensorialidad y percepción es mayor, y en los pacientes con PF la supresión del ácido no juega ningún rol.

Si bien nunca dejó de cuestionarse la hipersensibilidad al reflujo, siempre se debatió si este grupo de pacientes tiene un trastorno esofágico funcional o una ERGE de baja intensidad, ya que todos los comités de Roma reconocieron las limitaciones de los índices de asociación de síntomas, pero al mismo tiempo entendieron que existe un subgrupo significativo de pacientes con pirosis que parecen desarrollar síntomas relacionados al reflujo en el rango fisiológico de la exposición ácida del esófago.^{1, 2, 3}

Roma IV define la hipersensibilidad al reflujo como aquellos síntomas retro-externales que incluyen pirosis y dolor torácico, presentes al menos dos veces por semana, durante los últimos tres meses, con inicio de los síntomas al menos seis meses previo al diagnóstico. Estos síntomas deben darse en ausencia de hallazgos endoscópicos, incluida la esofagitis eosinofílica, ausencia de trastornos motores esofágicos mayores y evidencia de gatillo de síntomas por eventos de reflujo pese a la exposición ácida normal en pHmetría o pH impedanciometría.¹ Se acepta que la respuesta al IBP pueda ser parcial.

La pirosis funcional es definida por Roma IV como la sensación molesta o dolor quemante retro-external al menos dos veces por semana, que no mejora pese a dosis óptimas de inhibidores de bomba de protones y en ausencia de evidencia de reflujo gastroesofágico (exposición ácida anormal y asociación sintomática) y de trastornos motores mayores. Estos síntomas deben tener tres meses de duración y ser iniciados al menos seis meses previos al diagnóstico.¹

Roma IV introdujo un nuevo concepto que no se mencionó en sus criterios anteriores, y es que los desórdenes funcionales del esófago, PF e HR, pueden solaparse con ERGE. Roma IV enfatizó que los pacientes con ERGE documentado que fallaron el tratamiento con IBP tienen probablemente una superposición con un trastorno esofágico funcional, que es probablemente el responsable de los síntomas de los pacientes. Este concepto es un progreso en nuestra comprensión de los mecanismos que conducen a los síntomas persistentes en pacientes con ERGE que están en tratamiento con IBP. También Roma IV vincula la hipersensibilidad esofágica y la comorbilidad psicológica como posibles mecanismos subyacentes para el fracaso del tratamiento con IBP en pacientes con ERGE. Un reciente estudio de Abdallah y col. ayudó a consolidar el concepto de superposición entre la ERGE y los trastornos esofágicos funcionales en pacientes con fracaso de IBP, al demostrar que el 75% de los pacientes con ERGE que continuaron con síntomas bajo una dosis de IBP diario tenía una superposición con pirosis funcional (62,5%) o con hipersensibilidad al reflujo (12,5%).⁴ Los autores concluyeron que la mayoría de los pacientes con ERGE que fallaron el tratamiento con IBP tienen una superposición con la pirosis funcional o hipersensibilidad al reflujo, que probablemente son responsables de la falta de respuesta al tratamiento.

Prevalencia de HR y PF

Siendo que uno de los principales motivos de las actualizaciones de los criterios de Roma es la búsqueda de la mayor sensibilidad y especificidad diagnóstica, la prevalencia ha sufrido modificaciones con los cambios en los criterios. Estos cambios tuvieron que ver con los avances de la endoscopia, la manometría y la pH impedanciometría, que permitieron comprender cada vez más la fisiopatogenia del heterogéneo grupo que conforman los pacientes con pirosis y endoscopia normal.^{5,6}

Del total de pacientes con pirosis y endoscopia normal, aproximadamente el 40% tienen verdadera ERNE, el 35% HR y 25% PF.⁵

Savarino y col. evaluaron con pH impedanciometría a 329 pacientes con pirosis y endoscopia normal y observaron que 36% tenían hipersensibilidad al reflujo y 24% pirosis funcional. En un más reciente estudio de 351 pacientes con pirosis y endoscopia normal en los que se realizó pH impedanciometría, 41% de pacientes tuvieron pirosis funcional y 25,9%, hipersensibilidad al reflujo.⁷

En cambio, la prevalencias de estos trastornos funcionales esofágicos en pacientes refractarios a doble dosis de IBP es variable. En un estudio en pacientes con síntomas de reflujo pese a doble dosis de IBP, la prevalencia de pirosis funcional fue de alrededor del 54%,⁸ y en otro fue del 55%.⁹ Savarino y col. evaluaron a 219 pacientes tratados y observaron 39% de pirosis funcional y 28% de hipersensibilidad al reflujo.¹⁰ En otro estudio, Patel y col. observaron 29% de hipersensibilidad al reflujo y que, de estos,

el 6,5% era sensible al reflujo ácido, 50,6% al débilmente ácido y 42,8% a ambos.¹¹ Ribolsi y col. analizaron a 92 pacientes refractarios a IBP y estudiados con endoscopia alta y pH impedanciometría y observaron que 42% tenían hipersensibilidad al reflujo y 26% pirosis funcional.¹²

Así parece que en pacientes con pirosis y endoscopia normal que no mejoran con doble dosis de IBP, el porcentaje de pacientes con pirosis funcional e hipersensibilidad al reflujo es cercano al 90%.¹³

Características clínicas

La falta de respuesta a una terapia de supresión ácida agresiva definida como una doble dosis de IBP debe hacer sospechar, entre otras causas, la posibilidad de pirosis funcional o de HR.

Las características clínicas de ambos trastornos esofágicos serían las mismas en cuanto a severidad, frecuencia o duración de la pirosis.¹⁴ Shapiro y col. mostraron que en el género femenino (66,5%), la presencia de síndrome de intestino irritable (48,2%) y ansiedad (35,8%) se asociaban con hipersensibilidad al reflujo, al igual que la presencia de depresión (6%) y consumo de alcohol (39%). Este mismo grupo demostró que, comparados con pacientes con ERNE, los pacientes con pirosis funcional tienen el mismo predominio femenino y edad promedio de 46 años.¹⁵ Ambos trastornos están asociados con otros trastornos del tracto gastrointestinal, como dolor torácico, dispepsia y síndrome de intestino irritable.¹⁶ Los pacientes con PF son predominantemente mujeres, con larga historia de pirosis, y mayor comorbilidad psicológica¹⁷ (Tabla 1).

Tabla 1.
Diferencia clínica entre hipersensibilidad al reflujo y pirosis funcional

Hipersensibilidad al RGE	Pirosis funcional
<ul style="list-style-type: none"> • Pirosis o dolor retroesternal • Endoscopia con biopsias, normales • Ausencia de trastornos motores mayores • Gatillo de síntomas por eventos de reflujo pese estudio de monitoreo normal • No excluye si tiene respuesta a supresión ácida 	<ul style="list-style-type: none"> • Molestia tipo quemazón o dolor retroesternal • Endoscopia normal • Sin evidencia de RGE en monitoreo ni de trastornos motores • Sin correlación sintomática • Sin respuesta a supresión ácida
Al menos dos veces x semana, con inicio en últimos 6 meses	

¿Cuál es la patofisiología en estos trastornos esofágicos?

Como en otros trastornos funcionales gastrointestinales, denominados trastornos de la interacción intestino-cerebro, desde Roma IV, la hipersensibilidad visceral desempeña un papel importante en la generación de síntomas en pacientes con HR y PF. La hipersensibilidad visceral se define como la percepción de estímulos no dolorosos

como dolorosos (alodinia) y estímulos dolorosos como más dolorosos (hiperalgesia).

Algunos mecanismos neuronales centrales, como las comorbilidades psicológicas (ansiedad y depresión), la privación del sueño, estrés o hipervigilancia, pueden modular la percepción esofágica y hacer que los pacientes perciban estímulos esofágicos de baja intensidad como dolorosos. Los estudios que utilizan potenciales evocados corticales o RMN funcional durante la distensión con globo del esófago o la perfusión ácida han demostrado que el procesamiento central de las señales del esófago varía entre los controles normales y los pacientes con ERGE, HR o PF.¹⁸

La HR se caracteriza por la hipersensibilidad con cantidades fisiológicas de reflujo gastroesofágico, tanto ácido como no ácido.

Los pacientes con HR muestran más alteraciones en el funcionamiento esofágico en comparación con aquellos con PF. Por ejemplo, la prevalencia de esofagitis microscópica, un marcador potencial de reducción de integridad de la mucosa, fue del 65% en pacientes con HR, comparado con 13% en pacientes con PF y 15% en voluntarios sanos. En cambio, la prevalencia de esofagitis microscópica en pacientes con PF resultó similar a la de voluntarios sanos.¹⁹ En otro estudio, la integridad de la mucosa esofágica y la tasa de aclaramiento químico esofágico estaban reducidos en pacientes con HR comparado con pacientes con PF y voluntarios sanos.²⁰ Así como la esofagitis microscópica es más prevalente y la integridad de la mucosa esofágica y el vaciamiento esofágico están más alterados en pacientes con ERGE comparado con los pacientes con HR, y en estos comparado con aquellos con PF, los pacientes con HR experimentan pirosis a pesar de una mayor protección mucosa de los receptores esofágicos al estímulo químico, invocando mecanismos de mayor sensibilidad de los receptores.²¹ La HR puede involucrar alteración de la función de barrera mucosa esofágica, permitiendo una mayor exposición de los receptores periféricos a los distintos químicos del reflujo, sensibilización de estos receptores y también sensibilización central, la que puede ocurrir tras activaciones repetidas de los receptores periféricos, o generados a nivel central por estrés, en ambos casos incrementando la percepción del estímulo.²¹

En otro estudio se observó que los pacientes con HR muestran un mayor grado de eventos de reflujo proximales y eventos de reflujo débilmente ácidos comparados con pacientes con PF y voluntarios sanos.

En pacientes con PF, el síntoma ocurre en presencia de niveles fisiológicos de reflujo, donde el mecanismo de generación del síntoma está más relacionado con el incremento de la percepción y no con el incremento del estímulo. Así, un paciente puede desarrollar pirosis funcional tras la activación repetitiva pero no actual de receptores periféricos por eventos de reflujo. Los pacientes con PF no muestran cambios en la mucosa en estudios con impedancia de mucosa ni histológicos. Más que un daño directo, parecería estar involucrada una inflamación de bajo grado con efectos neuroinmunológicos como

principal mecanismo de sensibilización periférica.²² Los pacientes con PF son más sensibles a la distensión con balón esofágico, comparados con voluntarios sanos.¹⁸ La alodinia es la inapropiada respuesta al dolor a un estímulo que se encuentra dentro del rango fisiológico normal. Debido a que este es un mecanismo más relacionado con la sensibilización central que periférica podría ser un mecanismo contribuyente a la pirosis en pacientes con PF.²³ Esta hipersensibilidad central puede ser gatillada por exposición previa al ácido, otras causas de inflamación leve o por factores emocionales, contribuyendo a la PF. Así, los factores psicológicos pueden incrementar la percepción del estímulo, y la presencia de comorbilidad psiquiátrica es elevada en pacientes con PF.²⁴

En pacientes con ERGE que se encuentran bajo tratamiento con IBP, el reflujo pudo haber sido resuelto pero no necesariamente así la sensibilización central o periférica. Este concepto puede traer dificultades en su comprensión, pero es muy importante para entender la falta de respuesta sintomática a los IBP en pacientes con historia previa de ERGE. En este caso, la exposición ácida no es actual y por ello la posibilidad de respuesta al IBP es baja.

La distensión esofágica causada por un importante volumen refluído puede incrementar la sensibilidad de los receptores esofágicos periféricos al ácido. Así, la sensibilidad a la distensión está aumentada en pacientes con ERGE tras la perfusión esofágica con ácido²⁵ y la percepción del síntoma está aumentada en pacientes con ERNE cuando en el reflujo está presente gas.²⁶

¿Cómo llegar al diagnóstico de HR y PF?

De acuerdo con los criterios de Roma IV para los trastornos esofágicos, la exposición ácida y no ácida y la asociación sintomática durante la pH-impedanciometría son fundamentales para el diagnóstico de HR (exposición esofágica ácida total normal pero correlación sintomática con los eventos de reflujo ácido o no ácido) y PF (exposición ácida normal, sin correlación sintomática).

Siendo que la primera medida ante un paciente con síntomas de reflujo es la prueba a la respuesta a inhibidores de la bomba de protones, los estudios diagnósticos como la endoscopia, la manometría esofágica y la pH impedanciometría se reservan para aquellos pacientes que no responden a la misma luego de dos meses.²⁷

La endoscopia digestiva alta en pacientes con pirosis que no responden a IBP sirve para confirmar el diagnóstico de enfermedad por reflujo en caso de hallar esofagitis y esófago de Barrett. Lo cierto es que el porcentaje de pacientes con esofagitis bajo tratamiento con IBP es bajo.²⁸ En ausencia de signos de ERGE es necesario tomar biopsias para descartar signos histológicos de esofagitis²⁹ y esofagitis eosinofílica (EoE). Si bien la disfagia es el principal síntoma de la EoE, hasta el 30% de los pacientes reportan pirosis.³⁰ Las biopsias de esófago en pacientes con pirosis sin

respuesta a los IBP incrementan el rendimiento en el diagnóstico de la EoE hasta en un 4%.³¹ En estudios recientes, Ates y col. reportaron que la medición de la impedancia de la mucosa esofágica a través de un catéter podría diferenciar pacientes con ERGE de aquellos con pirosis funcional con mayores niveles de especificidad y valores predictivos que el monitoreo inalámbrico.³² Al mismo tiempo, la endoscopia permite descartar otras causas menos frecuentes de síntomas de reflujo, como acalasia y lesiones orgánicas.

Sin duda el método diagnóstico más importante en la evaluación del paciente con pirosis sin respuesta al tratamiento farmacológico es el monitoreo de reflujo gastroesofágico, cuyo fin es establecer o descartar si el reflujo es el causante de la pirosis y distinguir entre ERGE, HS y PF. La pH-impedanciometría de 24 horas es hoy el método de oro en el diagnóstico de la enfermedad por reflujo y es fundamental para la categorización del paciente con pirosis sin respuesta a la supresión ácida.³³ La pH impedanciometría tiene ventajas sobre la pHmetría convencional. Al menos dos estudios demostraron que el 37-57% de los pacientes con síntomas persistentes bajo IBP correlacionan con episodios de reflujo no ácidos, y detectaron más pacientes con síntomas relacionados con reflujo que la pHmetría convencional.⁵⁻³⁴ En los últimos años se han agregado algunos parámetros que han colaborado con la detección de reflujo, como la medición de la impedancia basal, que refleja el daño de la integridad de la mucosa aun en ausencia de daño macroscópico.³⁵ El otro parámetro es el índice de la onda peristáltica de deglución inducida post reflujo. La combinación de estos dos nuevos parámetros logra incrementar la sensibilidad en la definición de los pacientes con enfermedad por reflujo no erosiva tanto sin o con IBP.³⁵ Los pacientes con HR muestran valores de índice de la onda peristáltica de deglución inducida post reflujo y de impedancia basal nocturna promedio significativamente menores comparado con voluntarios sanos y pacientes con pirosis funcional.⁵

La pH impedanciometría, como cualquier método en el cual la interpretación de los síntomas es fundamental para un diagnóstico certero, requiere la participación del paciente en el registro de cada evento sintomático. La correlación sintomática en un paciente con monitoreo ácido esofágico normal es decisiva para diferenciar HR de PF.

Uno de los métodos reconocidos como estadísticamente más sencillo es el SAP (Symptom Association Probability) o PAS (Probabilidad de Asociación Sintomática), sin embargo, ha demostrado no ser óptimo para predecir la respuesta al tratamiento (valor predictivo positivo 79%, sensibilidad 73% y especificidad 65%),³⁶ siendo la probabilidad de la positividad del PAS muy baja, de 4-33% (mejora en la medida en que el número de episodios de reflujo se incrementa) y muestra una variabilidad día a día en pacientes que se realizan el estudio sin IBP.³⁷ Otro de los principales inconvenientes es la dificultad que tienen los pacientes en marcar cada evento sintomático.³⁸ Choksi y col. confirmaron la variabilidad diaria, siendo los pacientes PAS positivo un día y negativo al otro, así como también observaron que las diferencias en la correlación

síntoma-reflujo que crean la positividad del PAS son pequeñas, dejando la duda acerca del rol del PAS en el diagnóstico diferencial de la HR y la PF.³⁹

Para poder contrarrestar la variabilidad diaria que ocurre aproximadamente en el 25% de los pacientes,⁴⁰ se puede evaluar la exposición ácida esofágica y su asociación sintomática mediante la colocación vía endoscópica de la cápsula inalámbrica, que permite registros de hasta 96 horas y se puede realizar en pacientes sin tratamiento y bajo tratamiento. Este es un método de medición de reflujo ideal para pacientes con síntomas de reflujo típicos o atípicos sin respuesta a IBP sin evidencia de reflujo en la endoscopia, en los cuales se intenta descartar la enfermedad por reflujo como responsable de los síntomas, aunque no permite la detección de eventos de reflujo débilmente ácidos o no ácidos.⁴⁰

La manometría esofágica tiene la función de descartar trastornos motores esofágicos mayores como causa de los síntomas refractarios y se realiza en el instante previo a la pH o pH impedanciometría de 24 horas ya que además permite localizar el esfínter esofágico inferior. En el caso de haber monitoreado el reflujo con cápsula inalámbrica, puede realizarse luego de esta ante la ausencia de hallazgo de reflujo. Gao y col. compararon los hallazgos de la manometría en 36 voluntarios sanos, 147 pacientes con DF y 91 pacientes con HR y observaron que los pacientes con HR muestran mayor porcentaje de motilidad esofágica inefectiva y de peristalsis fragmentada. En la Figura 1 se propone un algoritmo diagnóstico.

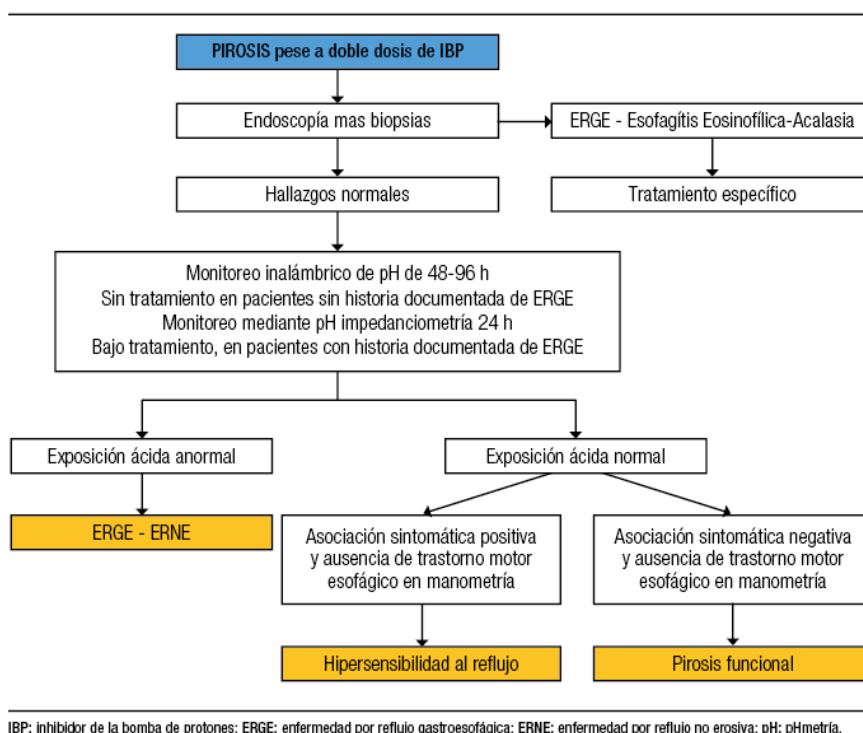


Figura 1.
Algoritmo diagnóstico propuesto

Tratamiento de la HR y PF

1. Cambios en estilo de vida

Siendo que los síntomas del paciente con hipersensibilidad al reflujo son desencadenados por un evento de reflujo, todas las medidas de cambios de hábito de vida que impactan sobre la ERGE deben ser implementadas. Según estudios recientes, el descenso de peso y dejar de fumar deben ser recomendados al igual que evitar las comidas tarde en la noche y elevar la cabecera de la cama en pacientes con síntomas nocturnos.⁴¹

2. Tratamiento farmacológico

a) Antirreflujo: en los pacientes con hipersensibilidad al reflujo, los IBP, tanto en dosis estándar como en doble dosis están indicados, ya que minimizan la exposición ácida esofágica, pero no queda en claro aún cuál es la dosis máxima para este grupo de pacientes. En pacientes aún refractarios a doble dosis de IBP, el agregado de baclofeno (reduce las relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior), proquinéticos (incrementan el aclaramiento esofágico) y alginatos (especialmente el alginato de sodio) pueden ser beneficiosos en aquellos pacientes que aún demuestran presencia de HR al reflujo ácido o no ácido. El uso de ranitidina ha demostrado disminuir la secreción ácida y, a diferencia de los IBP, también ha demostrado reducir la sensibilidad esofágica al ácido,⁴² por lo que los pacientes con HR podrían beneficiarse y de hecho podría sumarse al tratamiento con IBP, aunque algunos autores han observado una disminución de su efectividad a largo plazo. Siendo los pacientes con HR un grupo de pacientes en los cuales la fisiopatogenia va más allá de la presencia de material refluído en esófago, el tratamiento endoscópico o quirúrgico es solo reservado para un limitado número de pacientes.⁴³

b) Neuromodulación: Bilgi y col. evaluaron las comorbilidades psiquiátricas en pacientes con ERGE y observaron que aquellos con HR mostraron mayor ansiedad generalizada y que aquellos con PF tenían más depresión.⁴⁴

Esta comorbilidad psicológica (ansiedad, estrés, depresión) puede modular la percepción esofágica y favorecer tanto la percepción de estímulos esofágicos de baja intensidad como de estímulos dolorosos.⁴⁵

Debido a esta comorbilidad asociada a la hipersensibilidad visceral de estos trastornos funcionales, tanto en pacientes con pirosis funcional como en aquellos con hipersensibilidad al reflujo, se propone la utilización de neuromoduladores. El mecanismo de acción de estos incluye un efecto antidepresivo y también una acción analgésica que mejora la percepción del dolor visceral a través del eje sistema nervioso central-intestino.⁴⁶

Dentro de los neuromoduladores se encuentran los antidepresivos tricíclicos (amitriptilina, imipramina), los inhibidores de la recaptación de serotonina (sertralina, paroxetina, citalopram, fluoxetina y trazodone) y los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina, como la venlafaxina. Los estudios de estas drogas en patología funcional

esofágica son pocos, incluyen a pocos pacientes y muchos de ellos tienen limitaciones.⁴⁶

Los antidepresivos tricíclicos han mostrado ser eficaces en el tratamiento de trastornos funcionales esofágicos como el dolor torácico funcional, el dolor torácico no cardiogénico y el globus faríngeo. Debido a sus efectos anticolinérgicos (palpitaciones, sed) y sedativos, su dosis inicial es baja, de 5-10mg, y suelen indicarse de noche.

Los inhibidores de la recaptación de la serotonina han sido utilizados en dolor torácico funcional, pirosis funcional, dolor torácico no cardiogénico e hipersensibilidad al reflujo.⁴⁷ Presentan menos efectos adversos que los tricíclicos.

En síntesis, en pacientes con HR es recomendable el agregado de neuromoduladores a la supresión ácida y en los pacientes con PF su utilización como primera opción, al mismo tiempo que suspender la supresión ácida.

3. Tratamiento no farmacológico

Las intervenciones psicológicas, la medicina alternativa y complementaria, así como otros enfoques no tradicionales pueden tener un papel como única terapia o parte de un enfoque terapéutico orientado a la hipersensibilidad al reflujo. Sin embargo, actualmente todavía estamos desprovistos de estudios que evalúen su valor terapéutico en esta población de pacientes.

En cambio, las intervenciones psicológicas se han evaluado en pacientes con pirosis funcional. En un estudio prospectivo, los autores demostraron que la biorretroalimentación era eficaz en dolor torácico no cardiogénico pero no en pirosis funcional.⁴⁸ Por el contrario, la hipnoterapia se ha establecido como una intervención preferida para la pirosis funcional. En un estudio, los autores demostraron que había cambios constantes y significativos en los síntomas de la pirosis, la hipervigilancia esofágica, la calidad de vida y una tendencia a la mejora en la sensación de catástrofe en pacientes con pirosis funcional que recibieron siete semanas de hipnoterapia.⁴⁹

El papel de la medicina alternativa y complementaria en la pirosis funcional ha sido apenas estudiado; se ha demostrado que la acupuntura mejora la pirosis diurna y nocturna como un agregado a la terapia en pacientes con pirosis que han fallado al tratamiento con dosis estándar de IBP versus duplicar la dosis de IBP.⁵⁰ Sin embargo, el grupo de pacientes estudiado no fue bien caracterizado, pero es probable que la pirosis funcional sola o en superposición con ERGE representara la mayoría de estos pacientes.

En la Tabla 2 se resumen las alternativas terapéuticas para HR y PF.

En la Figura 2 se propone un algoritmo diagnóstico y terapéutico para pacientes con pirosis sin respuesta al tratamiento con inhibidores de la bomba de protones según los distintos diagnósticos a partir del monitoreo de reflujo.

Tabla 2.
Comparación de las opciones terapéuticas para HR y PF

Opciones	HR	PF
IBP	✓	⊖
Bloqueantes receptores H ₂	✓	✓
Baclofeno	✓	⊖
Alginatos	✓	⊖
Procinéticos	✓	⊖
Tratamiento endoscópico	✓	⊖
Cirugía	✓	⊖
IRS	✓	✓
ADTc	✓	✓
IRSyN	✓	✓
Intervenciones psicológicas	✓	✓
Hipnoterapia	✓	✓

IBP: inhibidores de la bomba de protones.
IRS: inhibidores de la recaptación de serotonina.
ADTc: antidepresivos tricíclicos.
IRSyN: inhibidores recaptación serotonina y noradrenalina.

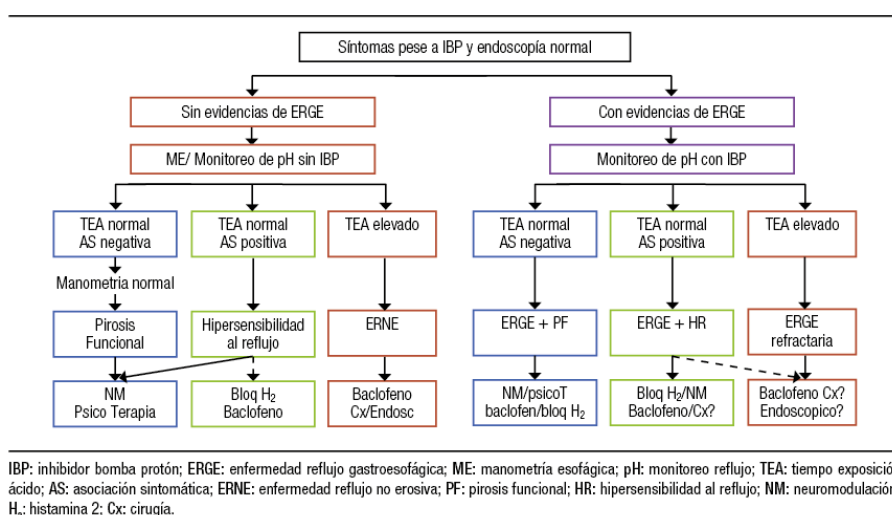


Figura 2
Algoritmo diagnóstico y terapéutico en paciente con pirosis sin respuesta a IBP

Conclusiones

En aquellos pacientes con pirosis sin respuesta al tratamiento convencional es fundamental descartar otros diagnósticos probables, y dentro de ellos, trastornos de la interacción intestino-cerebro como la pirosis funcional y la hipersensibilidad al reflujo, definidos a partir de Roma IV. El correcto abordaje permite hacer el diagnóstico más aproximado hacia cuál de los mecanismos fisiopatológicos es el responsable de la causa del síntoma y así realizar el tratamiento más apropiado.

Referencias

1. Aziz Q, Fass R, Gyawali CP, Miwa H, Pandolfino JE, Zerbib F. Esophageal disorders. *Gastroenterology*. 2016; 150(6): 1368-1379.
2. Clouse RE, Richter JE, Heading RC, Janssens J, Wilson JA. Functional esophageal disorders. *Gut* 1999; 45 (Suppl II): II31-II36.
3. Drossman DA. Editor. Rome III: The Functional Gastrointestinal Disorders. 3rd ed. McLean (VA): Degnon Associates; 2006.
4. Abdallah J, George N, Yamasaki T, Ganocy S, Fass R. Most Patients with Gastroesophageal Reflux Disease Who Failed Proton Pump Inhibitor Therapy also have Functional Esophageal Disorders. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jun 18. doi:10.1016/j.cgh.2018.06.018. [Epub ahead of print]
5. Savarino E, Zentilin P, Savarino V. NERD: an umbrella term including heterogeneous subpopulations. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 371-380.
6. Savarino E, Zentilin P, Tutuian R, Pohl D, Gemignani L, Malesci A, Savarino V. Impedance-pH reflux patterns can differentiate non-erosive reflux disease from functional heartburn patients. *J Gastroenterol*. 2012; 47(2): 159-168.
7. Gao F, Gao Y, Chen X, Zhang J. Comparison of esophageal function tests in chinese patients with functional heartburn and reflux hypersensitivity. *Gastroenterol Res Pract* 2017; 2017: 3596148.
8. Mainie I, Tutuian R, Shay S, Vela M, Zhang X, Sifrim D, Castell DO. 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 (10): 1398-1402.
9. Roman S, Keefer L, Imam H, Korrapati P, Mogni B, Eident K, Friesen L, Kahrilas PJ, Martinovic Z, Pandolfino JE. Majority of symptoms in esophageal reflux PPI non-responders are not related to reflux. *Neurogastroenterol Motil* 2015; 27 (11): 1667-1674.
10. Savarino E, Marabotto E, Zentilin P, Frazzoni M, Sammito G, Bonfanti D, Sconfienza L, Assandri L, Gemignani L, Malesci A, Savarino V. The added value of impedance-pH monitoring to Rome III criteria in distinguishing functional heartburn from non-erosive reflux disease. *Dig Liver Dis* 2011; 43: 542-547.
11. Patel A, Sayuk GS, Gyawali CP. Prevalence, characteristics, and treatment outcomes of reflux hypersensitivity detected on pH-impedance monitoring. *Neurogastroenterol Motil* 2016; 28: 1382-1390.
12. Ribolsi M, Cicala M, Zentilin P, Efthymakis K, Petitti T, Mauro A, Savarino V, Penagini R. Prevalence and clinical characteristics of refractoriness to optimal proton pump inhibitor therapy in non-erosive reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 48 (10): 1074-1081.
13. Yamasaki T, Fass R. Reflux hypersensitivity: a new functional esophageal disorder. *J Neurogastroenterol Motil* 2017; 23: 495-503.
14. Park EY, Choi MG, Baeg M, Lim CH, Kim J, Cho Y, Park J, Lee I, Kim S, Choi K. The value of early wireless esophageal pH monitoring in diagnosing functional heartburn in refractory gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis Sci* 2013; 58(10): 2933-2939.

15. Shapiro M, Green C, Bautista JM, Peru RL, Malagon IB, Corvo M, Risner-Adler S, Tuchinsky I, Fass R. Functional heartburn patients demonstrate traits of functional bowel disorder but lack a uniform increase of chemoreceptor sensitivity to acid. *Am J Gastroenterol* 2006; 101 (5): 1084-1091.
16. de Bortoli N, Frazzoni L, Savarino EV, Frazzoni M, Martinucci I, Jania A, Tolone S, Scagliarini M, Bellini M, Marabotto E, Furnari M, Bodini G, Russo S, Bertani L, Natali V, Fuccio L, Savarino V, Blandizzi C, Marchi S. Functional heartburn overlaps with irritable bowel syndrome more often than GERD. *Am J Gastroenterol* 2016; 111: 1711-1717.
17. Yamasaki T, O'Neil J, Fass R. Update on functional heartburn. *Gastroenterol Hepatol* 2017; 13 (12): 725-734.
18. Yang M, Li ZS, Chen DF, Zou W, Xu XR, Fang DC, Xu GM, Stephens RL, Wang ZG. Quantitative assessment and characterization of visceral hyperalgesia evoked by esophageal balloon distention and acid perfusion in patients with functional heartburn, nonerosive reflux disease, and erosive esophagitis. *Clin J Pain* 2010; 26: 326-331.
19. Savarino E, Zentilin P, Mastracci L, Dilbecco P, Marabotto E, Gemignani L, Bruzzone L, de Bortoli N, Frigo AC, Fiocca R, Savarino V. Microscopic esophagitis distinguishes patients with non- erosive reflux disease from those with functional heartburn. *J Gastroenterol* 2013; 48: 473-482.
20. Frazzoni M, de Bortoli N, Frazzoni L, Fumari M, Martinucci I, Tolone S, Farioli A, Marchi S, Fuccio L, Savarino V, Savarino E. Impairment of chemical clearance and mucosal integrity distinguishes hypersensitive esophagus from functional heartburn. *J Gastroenterol* 2017; 52: 444-451.
21. Hungin A, Molloy-Bland M, Scarpignato C. Revisiting Montreal: New insights into symptoms and their causes, and implications for the future of GERD. *Am J Gastroenterol* 2018 Oct 15. doi: 10.1038/s41395-018-0287-1. [Epub ahead of print]
22. Souza RF, Huo X, Mittal V, Schuler CM, Carmack SW, Zhang HI, Zhang X, Yu C, Hormi-Carver K, Genta RM, Spechler SM. Gastroesophageal reflux might cause esophagitis through a cytokine-mediated mechanism rather than caustic acid injury. *Gastroenterology* 2009; 137: 1776-1784.
23. Miwa H, Kondo T, Oshima T, Fukui H, Tomita T, Watari J. Esophageal sensation and esophageal hypersensitivity – overview from bench to bedside. *J Neurogastroenterol Motil* 2010; 16: 353-362.
24. Fass R, Naliboff BD, Fass SS, Peleg N, Wendel C, Malagon IB, Mayer EA. The effect of auditory stress on perception of intraesophageal acid in patients with gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2008; 134: 696-705.
25. Lee KJ, Kwon HC, Cheong JY, Cho SW. Demographic, clinical, and psychological characteristics of the heartburn groups classified using the Rome III criteria and factors associated with the responsiveness to proton pump inhibitors in the gastroesophageal reflux disease group. *Digestion* 2009; 79: 131-136.
26. Emerenziani S, Sifrim D, Habib FI, Ribolsi M, Guarino MP, Rizzi M, Caviglia R, Pattiti T, Cicala M. Presence of gas in the refluxate enhances reflux perception in non-erosive patients with physiological acid exposure of the oesophagus. *Gut* 2008; 57: 443-447.

27. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2013.
28. Shaheen NJ, Denison H, Bjorck K, Silberg DG. Esophageal mucosal breaks in gastroesophageal reflux disease partially responsive to proton pump inhibitor therapy. *Am J Gastroenterol* 2013; 108 (4): 529-534.
29. Vela MF, Craft BM, Sharma N, Freeman J, Hazen-Martin D. Refractory heartburn: comparison of intercellular space diameter in documented GERD vs. functional heartburn. *Am J Gastroenterol* 2011; 106 (5): 844-850.
30. Remedios M, Campbell C, Jones DM, Kerlin P. Eosinophilic esophagitis in adults: clinical, endoscopic, histologic findings, and response to treatment with fluticasone propionate. *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 3-12.
31. García-Compeán D, González González JA, Marrufo García CA, Flores Gutiérrez JP, Barboza Quintana O, Galindo Rodríguez G, Mar Ruiz MA, De León Valdez D, Jaquez Quintana JO, Maldonado Garza HJ. Prevalence of eosinophilic esophagitis in patients with refractory gastroesophageal reflux disease symptoms: a prospective study. *Dig Liver Dis* 2011; 43: 204-208.
32. Ates F, Yuksel ES, Higginbotham T, Slaughter JC, Mabary J, Kavitt RT, Garrett CG, Francis D, Vaezi MF. Mucosal impedance discriminates GERD from non-GERD conditions. *Gastroenterology* 2015; 148: 334-343.
33. Kline MM, Ewing M, Simpson N, Laine L. The utility of intraluminal impedance in patients with gastroesophageal reflux disease-like symptoms but normal endoscopy and 24 hour pH testing. *Clin Gastroenterology Hepatology* 2008; 6: 880-889.
34. Patel A, Wang D, Sainani N, Sayuk GS, Gyawali CP. Distal mean nocturnal baseline impedance on pH impedance monitoring predicts reflux burden and symptomatic outcome in GERD. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 44: 890-898.
35. Frazzoni M, Savarino E, de Bortoli N, Martinucci I, Furnari M, Frazzoni L, Mirante VG, Bertani H, Marchi S, Conigliaro R, Savarino V. Analyses of the postreflux swallow-induced peristaltic wave index and nocturnal baseline impedance parameters increase the diagnostic yield of impedance-pH monitoring of patients with reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 40-46.
36. Taghavi SA, Ghasedi M, Saberi-Firoozi M, Alizadeh-Naeni M, Bagheri-Lankarani K, Kaviani MJ, Hamidpour. Symptom association probability and symptom sensitivity index: preferable but still suboptimal predictors of response to high dose omeprazole. *Gut* 2005; 54: 1067-1071.
37. Slaughter JC, Goutte M, Rymer JA, Oranu AC, Schneider JA, Garrett CG, Hagaman D, Vaezi MF. Caution about overinterpretation of symptom indexes in reflux monitoring for refractory gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 868-874.
38. Kavitt RT, Higginbotham T, Slaughter JC, Patel D, Yuksel ES, Lominadze Z, Abou-Ismael A, Pasricha T, Garrett CG, Hagaman D, Vaezi MF. Symptom reports are not reliable during ambulatory monitoring. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1826-1832.
39. Choksi Y, Slaughter JC, Sharda R, Higginbotham, Lal P, Vaezi MF. Symptom-associated probability does not reliably distinguish functional

- heartburn from reflux hypersensitivity. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 1-8.
40. Chae S, Richter J. Wireless 24, 48, and 96 hour or impedance or oropharyngeal prolonged pH monitoring: which test, when, and why for GERD? *Current Gastroenterology Reports* 2018; 20: 52.
 41. Ness-Jensen E, Hveem K, El-Serag H, Lagergren J. Lifestyle intervention in gastro-esophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2106; 14 (2): 175-182.
 42. Rodriguez-Stanley S, Ciociola AA, Zubaidi S, Proskin HM, Miner PB Jr. A single dose of ranitidine 150 mg modulates oesophageal acid sensitivity in patients with functional heartburn. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 975-982.
 43. Broeders JA, Bredenoord AJ, Hazebroek EJ, Broeders IA, Gooszen HG, Smout AJ. Effects of anti-reflux surgery on weakly acidic reflux and belching. *Gut* 2011; 60: 435-441.
 44. Bilgi MM, Vardar R, Yildirim E, Veznedaroglu B, Bor S. Prevalence of psychiatric comorbidity in symptomatic gastroesophageal reflux subgroups. *Dig Dis Sci* 2017; 62 (4): 984-993.
 45. Fass R, Tougas G. Functional heartburn: The stimulus, the pain and the brain. *Gut* 2002; 51: 885-892.
 46. Drossman D, Tack J, Ford A, Szighethy E, Tornblom H, Van Oudenhove L. Neuromodulators for functional gastrointestinal disorders (disorders of brain gut interaction): a Rome foundation working team work. *Gastroenterology* 2018; 154: 1140-1178.
 47. Viazis N, Keyoglou A, Kanellopoulos AK, Karamanolis G, Vlachogiannakos J, Triantafyllou K, Ladas SD, Karamanolis DG. Selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of hypersensitive esophagus: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1662-1667.
 48. Shapiro M, Shanani R, Taback H, Abramowich D, Scapa E, Broide E. Functional chest pain responds to biofeedback treatment, but functional heartburn does not; what is the difference? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24 (6): 708-714.
 49. Richl ME, Pandolfino JE, Palsson OS, Keefer L. Feasibility and acceptability of esophageal-directed hypnotherapy for functional heartburn. *Dis Esophagus* 2016; 29 (5): 490-496.
 50. Dickman R, Schiff E, Holland A, Wright C, Sarela SR, Han B, Fass R. Clinical trial: acupuncture vs. doubling the proton pump inhibitor dose in refractory heartburn. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 26 (10): 1333-1344.

Enlace alternativo

<http://www.actagastro.org/numeros-anteriores/2020/Vol-50-N1/Vol50N1-PDF17.pdf> (pdf)