

## Variantes clínico-fimétricas en la enfermedad por reflujo gastroesofágico

Luis O Soifer, Guillermo Dima, Daniel Peralta, Horacio Besasso

*Acta Gastroenterol Latinoam* 2006;36:81-85

### Resumen

En los estudios ambulatorios de pH esofágico, al considerar solo las caídas de pH por debajo de 4, no se detectan los episodios de reflujo débilmente ácidos que coinciden, a veces, con la ocurrencia de síntomas. **Objetivo:** Establecer la incidencia de las variantes clínico-fimétricas que permiten confirmar o descartar la presencia de reflujo gastroesofágico ácido y su correlación sintomática. **Pacientes y método:** Durante 12 meses, 100 pacientes (58 hombres y 42 mujeres) fueron incluidos en forma consecutiva para estudio prolongado del pH esofágico. Las variables consideradas fueron: número de episodios sintomáticos durante el estudio, número de episodios con correlación sintomática positiva para caídas de pH mayor de 4, número de episodios con correlación sintomática positiva para episodios con caída de pH menor de 4 y puntaje de Demeester. Los pacientes se clasificaron operativamente en seis grupos: Sin evidencias de reflujo ácido (SRGE), reflujo ácido patológico hipoalgésico (RPHO), reflujo ácido patológico normoalgésico (RPNO), reflujo ácido patológico hiperalgésico (RPHP), reflujo ácido fisiológico hiperalgésico (RFHP) y reflujo ácido fisiológico alodínico (RFAL). **Resultados:** 18% presentaron SRGE, 7% RPHO, 36% RPNO, 14% RPHP, 18% RFHP y 7% RFAL. Los pacientes con reflujo ácido patológico presentaron mayor número de episodios con correlación sintomática positiva que los pacientes con ausencia de reflujo patológico ( $P=0,0008$ ). En base a la intensidad del reflujo ácido y a la presencia o ausencia de correlación sintomática, se diferenciaron seis grupos de pacientes con enfermedad por reflujo que posiblemente deban ser tratados y seguidos de modo diferente.

**Institución:** Servicio de Gastroenterología, Sección Motilidad y Estudios Funcionales del CEMIC y UNIMOT. Buenos Aires, Argentina

**Correspondencia:** luisosoifer@fibertel.com.ar

### Summary

#### **Clinical-phmetric variants in gastroesophageal reflux disease**

**Background:** Ambulatory pH monitoring, that defines acid reflux episodes as a fall in pH below 4, fail to diagnose weakly acidic reflux, which sometimes is related to the occurrence of symptoms. **Aim:** To establish the incidence of clinical-phmetric variables that allow to confirm or discard the presence of gastroesophageal reflux and its symptomatic correlation. **Patients and methods:** During a period of 12 months, 100 patients (58 males and 42 females) were consecutively included for 24 hour esophageal ambulatory phmetry. The variables considered were: number of symptomatic episodes during the study, number of episodes with positive symptomatic correlation for pH drop greater than 4, number of episodes with positive symptomatic correlation for pH drop lower than 4 and Demeester score. For operative reasons we divided the patients in six groups: without evidence of acidic reflux (WAR), hypoalgesic pathologic acid reflux (HPAR), normoalgesic pathologic acid reflux (NPAR), hyperalgesic pathologic acid reflux (HyPAR), allodynic pathologic reflux (APR), hyperalgesic physiologic acid reflux (HyPhAR) and allodynic physiologic acid reflux (APhAR). **Results:** 18% presented WAR, 7% HPAR, 36% NPAR, 14% HyPAR, 18% HyPhAR and 7% APhAR. The patients with pathologic acid reflux presented more episodes with positive symptomatic correlation than patients without pathologic reflux ( $P=0,0008$ ). Based on acid reflux intensity and presence or absence of symptomatic correlation, six groups of patients with gastroesophageal reflux disease were differentiated, and probably they should be evaluated and treated in a different way.

**Index (palabras claves):** gastroesophageal reflux, ambulatory ph monitoring, symptomatic correlation.

Se considera actualmente a la enfermedad por re-

flujo gastroesofágico (ERGE) no sólo como la presencia de daño esofágico, sino también como la existencia de síntomas frecuentes que alteran la calidad de vida de los pacientes.<sup>1,2</sup> El reflujo ácido con pH menor de 4 y el tiempo de exposición de la mucosa al ácido son dos determinantes esenciales en la severidad de la esofagitis por reflujo.<sup>3</sup> Incluso el pH menor de 2 o la presencia de pepsina, hace que el daño de la mucosa esofágica sea mayor.<sup>4</sup> No obstante, existen evidencias de que los episodios con caída de pH, sin descender por debajo de 4, pueden también generar síntomas típicos o atípicos de reflujo.<sup>5</sup> Si bien la pHmetría fue considerada el patrón referencial para evaluar la ERGE, hoy se sabe que si se toma solamente como referencia significativa la caída de pH por debajo de 4, no se detectan los episodios de reflujo débilmente ácidos que muchas veces coinciden con la ocurrencia de síntomas.<sup>3</sup>

De esta manera algunos pacientes con enfermedad por RGE, especialmente los que no presentan esofagitis (NERD), son considerados como normales, particularmente al emplear puntajes (por ejemplo, el Puntaje de Demeester) que solo toman en cuenta como significativas las variables en las que el pH esofágico es inferior a 4.

El objetivo de este estudio es establecer la ocurrencia incidental de las variantes clínico-fisiológicas en pacientes estudiados para confirmar o descartar la presencia de reflujo gastroesofágico ácido y su correlación sintomática.

### Pacientes y métodos

En forma prospectiva y durante un lapso de 12 meses, fueron incluidos en forma consecutiva para estudio de pH ambulatorio esofágico de 24hs, 100 pacientes que fueron derivados por diversos motivos. (tabla 1) Cuarenta y dos sujetos fueron de sexo femenino y 58 de sexo masculino, con una edad

**Tabla 1.** Características clínicas de los pacientes estudiados mediante estudio ambulatorio prolongado de pH esofágico.

Motivos del estudio	Número de pacientes
• RGE típico (pirosis y regurgitaciones)	78
• RGE atípico (manifestaciones extra esofágicas)	15
• Control post- funduplicatura	7

promedio de 49 años (rango 18 a 90 años). Todos los sujetos se encontraban libres de medicación inhibitoria de la secreción ácida por un lapso no inferior a 7 días. Se utilizó un equipo Gastrograph Mk IV (MIC- Solothurn, Suiza), con un electrodo de vidrio con referencia interna (*Ingold*) posicionado 5cm por encima del borde proximal del esfínter esofágico inferior.

Las variables estudiadas mediante la pH metría fueron: número de episodios sintomáticos durante el estudio, número de episodios con correlación sintomática positiva para caídas de pH por debajo de 4, número de episodios con correlación sintomática positiva para episodios con descenso del pH en una unidad o más pero sin llegar a caer por debajo de 4, y puntaje de Demeester. Las variables fueron estudiadas y evaluadas luego de la observación individual del trazado efectuada por alguno de los autores.

Las variables operativas utilizadas se definieron como:

1. Paciente sintomático: aquel que durante el estudio refirió presentar síntomas tales como pirosis, regurgitación, dolor, tos o broncoespasmo, y éstos fueron registrados por él mismo durante el estudio.

2. Paciente asintomático: el que no tuvo episodios registrados durante el estudio.

3. Reflujo patológico: paciente que tuvo un puntaje de Demeester igual o mayor a 14,7 en el total del estudio.

4. Reflujo fisiológico: paciente que tuvo un puntaje de Demeester inferior a 14,7 en el total del estudio

5. Correlación positiva: todo episodio sintomático en el cual existió una caída en el valor de pH mayor de una unidad en relación al trazado basal coincidiendo temporalmente con el registro computarizado efectuado por el paciente hasta 2 minutos antes y después de registrado el evento.

6. Correlación negativa: episodios sintomáticos en los cuales no se evidenciaron caídas del valor de pH en igual o más de una unidad, cuando el paciente dejó registrada la presencia del síntoma.

7. Correlación positiva para episodios ácidos fuertes: episodios sintomáticos en los cuales el pH cayó por debajo de 4 coincidiendo con el registro del síntoma o hasta 2 minutos antes y después de dicho registro.

8. Correlación positiva para episodios ácidos débiles: episodios sintomáticos en los cuales el pH descendió una unidad o más sin llegar a caer por debajo de 4, pero que coincidieron con el registro efectuado por el paciente y hasta 2 minutos antes y des-

pués de dicho registro.

9. Paciente sin evidencias fisiométricas de ERGE: paciente que tuvo un reflujo fisiológico con ausencia de síntomas durante el estudio o una correlación sintomática negativa.

10. Reflujo patológico y normoalgésico: sujeto que presenta reflujo gastroesofágico patológico con correlación positiva para episodios ácidos fuertes.

11. Reflujo patológico hipoalgésico: sujeto que presenta reflujo gastroesofágico patológico en ausencia de síntomas correlacionables durante el estudio fisiométrico.

12. Reflujo patológico hiperalgésico: reflujo patológico que presenta correlaciones positivas tanto para episodios ácidos fuertes como para episodios ácidos débiles.

13. Reflujo patológico alodínico: reflujo gastroesofágico patológico que presenta correlación positiva solamente para episodios ácidos débiles.

14. Reflujo fisiológico hiperalgésico: reflujo gastroesofágico fisiológico que presenta correlación sintomática positiva con episodios ácidos fuertes.

15. Reflujo fisiológico alodínico: reflujo fisiológico con correlaciones positivas solo para episodios ácidos débiles.

**Resultados**

El número de sujetos sintomáticos durante el estudio fue de 76, mientras que 24 no registraron síntomas durante el estudio ambulatorio de pH. El total de pacientes que presentó reflujo patológico fue de 57. El 43% de los sujetos estudiados no presentó reflujo patológico durante el estudio.

De los 76 pacientes sintomáticos, 59 (77,6%) presentaron correlaciones positivas, mientras que 17 (22,4%) presentaron correlaciones sintomáticas negativas. El total de pacientes sintomáticos que presentaron solamente correlaciones positivas para episodios ácidos fuertes, fue de 30 (39,5%). El total de pacientes sintomáticos que presentaron solamente correlaciones para episodios ácidos débiles fue de 8 (10,5%). El total de pacientes sintomáticos que presentaron correlaciones tanto para episodios ácidos fuertes como débiles fue de 21 (27,6%).

**Variantes clínico-fisiométricas:**

El 18% de los pacientes no tuvieron evidencias fisiométricas de enfermedad por reflujo gastroesofágico. Estos son los sujetos en los que no se detectó reflujo patológico y tampoco presentaron correlaciones positivas para episodios ácidos fuertes o débiles.

El 7% presentaron reflujo ácido patológico hipoalgésico. Son los sujetos que tienen un reflujo patológico pero no tuvieron síntomas durante el estudio.

El 36% presentaron reflujo ácido patológico normoalgésico. Es el grupo mayoritario, se trata de los sujetos que presentaron reflujo gastroesofágico patológico y con correlaciones positivas exclusivamente para episodios ácidos fuertes.

El 14% presentaron reflujo ácido patológico hiperalgésico. Estos pacientes con reflujo ácido patológico presentaron correlaciones positivas tanto para episodios ácidos fuertes como para episodios ácidos débiles.

El 18% presentaron reflujo ácido fisiológico hiperalgésico. En estos casos el reflujo gastroesofágico no alcanzó el nivel de patológico pero presentaron correlaciones sintomáticas para episodios ácidos fuertes.

El 7% presentaron reflujo ácido fisiológico alodínico. Estos sujetos tienen reflujo fisiológico y correlaciones sintomáticas positivas solo para episodios ácidos débiles.

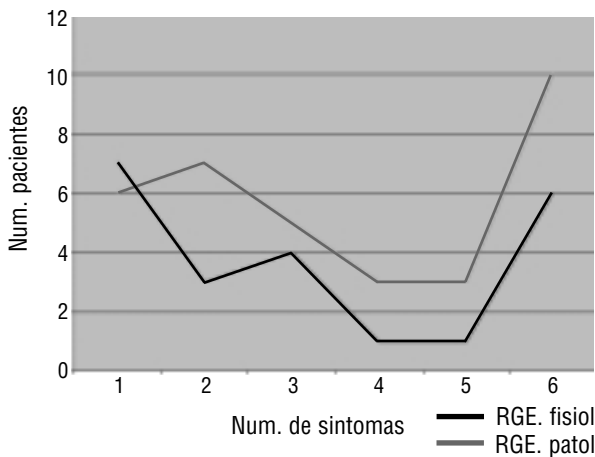
Ningún paciente estudiado presentó reflujo patológico alodínico. Es decir, que en todos los casos con reflujo patológico no existieron correlaciones sintomáticas exclusivamente para episodios de reflujo ácidos débiles.(figura 1)

**Figura 1.** Incidencia de las variantes clínico-fisiométricas de los pacientes estudiados.

Severidad del RGE					
Reflujo patológico	7%	36%	14%		
Demeester 14,7					
Reflujo fisiológico	18% Fueron estudios normales		18%	7%	
		Hipoalgesia	Normoalgesia	Hiperalgnesia	Alodinia Sensorialidad

**Correlaciones sintomáticas de acuerdo al tipo de reflujo gastroesofágico**

Los pacientes con reflujo ácido patológico presentaron un número significativamente mayor de episodios con correlación sintomática positiva (P=0,0008, chi cuadrado con corrección de Yates) que los pacientes con ausencia de reflujo patológico. (figura 2)

**Figura 2.** Correlaciones sintomáticas.

### Discusión

Si bien los pacientes con RGE ácido patológico presentaron un mayor número de síntomas con correlación sintomática positiva, existe un grupo de pacientes con RGE patológico que no presentan síntomas durante el estudio. Estos son los que denominamos sujetos hipoalgésicos.<sup>6-8</sup> Estos pacientes muchas veces no perciben el daño severo que tienen en su esófago, por lo que en estos sujetos no sería prudente basarnos en la clínica para decidir la conducta terapéutica. Muchas veces consultan solo cuando presentan disfagia por estenosis o anillos.

El grupo más numeroso de pacientes fueron los normoalgésicos, es decir los que tienen reflujo patológico y sus síntomas solo se correlacionan con episodios ácido fuertes. Responden a los inhibidores de la bomba de protones y la respuesta al tratamiento se correlaciona con el grado de inhibición ácida, por lo que estos sujetos pueden ser tratados con un esquema tipo escalonado (*step-down*),<sup>9,10</sup> basado en la respuesta farmacológica sintomática a los inhibidores de la bomba de protones.

Otro grupo de pacientes con reflujo patológico presentan correlaciones positivas también para episodios ácido débiles y los denominamos hiperalgésicos con reflujo patológico. Esta hipersensibilidad esofágica se encontraría asociada a una sensibilización en las vías del dolor central. Es posible que estos sujetos sean refractarios al tratamiento, requieran dosis más elevadas de inhibición ácida o el agregado de fármacos que reduzcan la sensorialidad visceral.<sup>12,13</sup>

De considerar a la enfermedad por reflujo sola-

mente por el puntaje de Demeester<sup>13</sup> que toma en cuenta como patológicas solo las caídas de pH por debajo de 4, un 25% de nuestros pacientes estudiados que presentaron correlaciones sintomáticas positivas serían considerados como normales. Sin embargo, estos sujetos representan una población en la que un estímulo ácido fuerte pero ocasional y transitorio (hiperalgésicos) o bien un estímulo débil fisiológico (alodínicos), son capaces de generar síntomas que pueden alterar la calidad de sus vidas. En estos pacientes la inhibición del ácido puede ser insuficiente y tal vez pueden tener otros síntomas funcionales digestivos o extradigestivos relacionados con su incrementada percepción somatovisceral.<sup>12</sup> En esos sujetos tal vez puede ser de mayor utilidad<sup>11</sup> el empleo de fármacos que actúen sobre los mecanismos de transmisión o interpretación de las vías del dolor. Estos pacientes tal vez puedan no ser candidatos adecuados para una terapéutica quirúrgica antirreflujo dado que los síntomas digestivos funcionales se agravan luego de una funduplicatura.<sup>14</sup>

El agregado actual de la impedanciometría, que mide el flujo de corriente eléctrica entre dos electrodos cuando un bolo líquido o gaseoso se mueve entre ellos, tal vez defina mejor a un subgrupo de pacientes con reflujo no ácido, si es que este tipo de reflujo es realmente capaz de inducir síntomas y/o daño.<sup>15-17</sup>

En este trabajo basado en la intensidad del reflujo ácido y en la presencia o ausencia de correlación sintomática, se pudo definir a cinco grupos de pacientes que posiblemente deban ser enfocados de un modo diferente en relación al tratamiento y seguimiento. La propuesta clasificación clínico-fisiométrica de la enfermedad por reflujo gastroesofágico tal vez, y basado en nuevos estudios, permita definir mejor la conducta a seguir en cada caso.

### Referencias

- Dent J, Brun J, Fendrick AM, Fennerty MB, Janssens J, Kahrlas PJ, Lauritsen K, Reynolds JC, Shaw M, Talley NJ. An evidence-based appraisal of reflux disease management. The Genval Workshop Report. Gut 1999;44(suppl 2): 1-16.
- Dent J, Armstrong D, Delaney B, Moayyedi P, Talley NJ, Vakil N. Symptom evaluation in reflux disease: workshop background, processes, terminology, recommendations, and discussion outputs. Gut 2004;53 (Suppl 4):1-24.

3. Sifrim D. Acid, weakly acidic and non-acid gastro-oesophageal reflux: differences, prevalence and clinical relevance. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:823-830.
4. Richter J. Do we know the cause of reflux disease? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11(suppl 1):3-9.
5. Colas-Atger E, Bonaz B, Papillon E, Gueddah N, Rolachon A, Bost R, Fournet J. Relationship between acid reflux episodes and gastroesophageal reflux symptoms is very inconsistent. *Dig Dis Sci* 2002;47:645-651.
6. Bredenoord AJ, Weusten BL, Curvers WL, Timmer R, Smout AJ. Determinants of perception of heartburn and regurgitation. *Gut* 2005; [Epub ahead of print].
7. Ouigley EM. The spectrum of GERD: a new perspective. *Drugs Today* 2005;41 (Suppl B):3-6.
8. Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, Johansson SE, Lind T, Bolling-Sternevald E, Graffner H, Vieth M, Stolte M, Engstrand L, Talley NJ, Agreus L. High prevalence of gastroesophageal reflux symptoms and esophagitis with or without symptoms in the general adult Swedish population: a Kalixanda study report. *Scand J Gastroenterol* 2005;40: 275-285.
9. Mine S, Iida T, Tabata T, Kishikawa H, Tanaka Y. Management of symptoms in step-down therapy of gastroesophageal reflux disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20: 1365-1370.
10. Inadomi JM, McIntyre L, Bernard L, Fendrick AM. Step-down from multiple-to single-dose proton pump inhibitors (PPIs): a prospective study of patients with heartburn or acid regurgitation completely relieved with PPIs. *J Fam Pract* 2004;53:8-11.
11. Hobson AR, Khan RW, Sarkar S, Furlong PL, Aziz Q. Development of esophageal hypersensitivity following experimental duodenal acidification. *Am J Gastroenterol* 2004;99:813-820.
12. 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.
13. Johnson LF, DeMeester TR. Development of the 24-hour intraesophageal pH monitoring composite scoring system. *J Clin Gastroenterol* 1986;8(Suppl 1):52-58.
14. Soifer L, Cavadas D, Beskow A, Peralta D, Sivori E. Functional digestive disorders after laparoscopic Nissen fundoplication. *Gastroenterology* 2005;128 (suppl 2) A399.
15. Sifrim D, Holloway R, Silny J, Xin Z, Tack J, Lerut A, Janssens J. Acid, nonacid, and gas reflux in patients with gastroesophageal reflux disease during ambulatory 24-hour pH-impedance recordings. *Gastroenterology* 2001;120: 1588-1598.
16. Sifrim D, Castell D, Dent P, Kahrilas PJ. Gastro-oesophageal reflux monitoring: review and consensus report on detection and definitions of acid, non-acid and gas reflux. *Gut* 2004;53:1024-1031.
17. Shay S, Tutuian R, Sifrim D, Vela M, Wise J, Balaji N, Zhang X, Adhami T, Murray J, Peters J, Castell D. Twenty-four hour ambulatory simultaneous impedance and pH monitoring: a multicenter report of normal values from 60 healthy volunteers. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1037-1043.