

# Cirugía y Cirujanos

Volumen 71  
Volume

Número 4  
Number

Julio-Agosto 2003  
July-August

*Artículo:*

Enfermedad por reflujo  
duodenogastroesofágico y esofagitis

Derechos reservados, Copyright © 2003:  
Academia Mexicana de Cirugía

Otras secciones de  
este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

*Others sections in  
this web site:*

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



**Edigraphic.com**

# ***Enfermedad por reflujo duodenogastroesofágico y esofagitis***

*Dr. Clahsius Omar Nina-Virreira,\* Dr. Jesús Arenas-Osuna,\*\* Dr. Heber Quiroga-Via\*\*\**

## **Resumen**

**Objetivo:** determinar la relación entre reflujo del contenido duodenogástrico con los diferentes grados de esofagitis, sus niveles y actividad en la gravedad de la esofagitis por ERD-GE.

**Material y métodos:** diseño: prospectivo, transversal, descriptivo, observacional, abierto.

Se tomaron muestras de jugo gástrico y esofágico a pacientes con diagnóstico de ERGE y esofagitis, en un período de marzo a agosto del 2002, en el Hospital de Especialidades del CMR. Se colocó el material de la muestra en tubos de ensayo cubiertos con hule negro para impedir la degradación de la bilirrubina. En el laboratorio central de la Unidad se centrifugaron durante 30 minutos, separaron los desechos y se introdujo una tira reactiva para medir la cantidad de pigmento biliar. Los reportes del estudio endoscópico fueron proporcionados por ese departamento al término del procedimiento. Se usó el análisis univariado para los resultados.

**Resultados:** en 60% de los casos, el líquido esofágico fue positivo para bilirrubina total, 40% presentó esofagitis grado II, 27% esofagitis crónica, 27% esofagitis grado I. Las cuantificaciones específicas de bilirrubina total en los diferentes grados de esofagitis mostraron en el grado II 50% con niveles de 0.1-1, 33% con nivel de 2-3; en los casos de esofagitis crónica 75% niveles de 0.1-1, en esofagitis grado I 25% con niveles de 2-3 mg/dl.

La medición de pH gástrico mostró 18 (60%) por debajo de 3 y pH esofágico 20 (67%) por arriba de 4, con 10 (33%) refiriendo ocasionales dispepsias o asintomático.

Se determinó la presencia de elementos duodenales en el esófago por medio de la cuantificación de bilirrubina total en 60% de los pacientes, con mayor frecuencia en la esofagitis

## **Summary**

**Objective:** Our objective was to determine the relationship between reflux of duodenogastric contents with different degrees of esophagitis, and its levels and activity, with regard to the severity of esophagitis-induced duodenogastroesophageal reflux disease (DGGERD).

**Material and methods:** Our study design was prospective, transversal, descriptive, observational, and open. We took samples of gastric and esophageal juices from patients with a diagnosis of gastroesophageal reflux disease (GERD) and esophagitis during the period from March to August 2002. Sample material was placed in black rubber-covered assay tubes to prevent bilirubin degradation. In our Unit's central laboratory, these samples were centrifuged for 30 min, the dissolved material separated, and a reactive strip was introduced to measure the amount of bile pigment. Endoscopic study reports were provided by this Department on terminating the procedure. Univariate analysis was used to obtain results.

**Results:** In 60% of cases, the esophageal liquid was positive for total bilirubin; 40% presented stage II esophagitis, 27% chronic esophagitis, and 27%, stage I esophagitis. Specific quantifications of total bilirubin at different stages of esophagitis demonstrated in stage II 50% with levels of 0.1-1, 33% with a level of 2-3, in cases of chronic esophagitis 75% with levels of 0.1-1, and with stage I esophagitis, 25% with levels of 2-3 mg/dl. Measurement of gastric pH showed 18 (69%) < 3 and esophageal pH of 20 (67%) > 4, with 10 (33%) referring occasional or asymptomatic dyspepsia. We determined presence of duodenal elements in esophagus by means of quantification of total bilirubin in 60% of patients, observing greatest frequency of stage II esophagitis. Low but continuous levels of duodenal, principally biliary,

\* Residente de cuarto año de Cirugía General del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional “La Raza”.

\*\* Jefe de la División de Educación e Investigación Médica del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional “La Raza”.

\*\*\* Residente de segundo año de Cirugía General del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional “La Raza”.

Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional “La Raza”

Departamento de Endoscopia

Departamento de Microbiología y Laboratorio Clínico Central.

## *Solicitud de sobretiros:*

Dr. Clahsius Omar Nina-Virreira. Avenida Insurgentes Sur No. 0395, Departamento 10. Teléfono: 52642200, C.P. 06100, Delegación Cuauhtémoc, Colonia Hipódromo Condesa, México. E-mail: omar\_nivi3@hotmail.com

*Recibido para publicación: 26-02-2003.*

*Aceptado para publicación: 25-07-2003.*

grado II.

Los niveles bajos, continuos de elementos duodenales principalmente biliares en pacientes con ERDGE, producen mayor daño en la mucosa esofágica.

**Palabras clave:** reflujo duodenogastroesofágico, esofagitis, bilirrubina.

elements continued in patients with DGGERD, producing greatest damage in esophageal mucosa.

**Key words:** Duodenogastrosophageal reflux, Esophagitis, Bilirubin.

## Antecedentes científicos

### Definición

El reflujo gastroesofágico es una afección común que causa 75% de la patología del esófago<sup>(1,2)</sup>.

Es una de las patologías gastrointestinales más comunes de USA, 40% de los norteamericanos adultos presenta pirosis retroesternal por lo menos una vez al mes, 60 millones tiene pirosis diaria, y 20 millones tiene sintomatología de reflujo en forma crónica, y de todos los pacientes que buscan atención médica, 10-20% presentan complicaciones serias<sup>(3)</sup>. Puede ser uno de los problemas diagnósticos y terapéuticos de mayor reto, un factor que contribuye a ello es que no hay una definición de la enfermedad que goce de aceptación universal, los síntomas de pirosis y regurgitación de ácido son muy comunes en la población en general. Una definición alternativa se da por la presencia de esofagitis en la exploración endoscópica, porque en 90% se presenta regurgitación de jugo gástrico al esófago. Una tercera conducta para definir la enfermedad, consiste en medir la anormalidad fisiopatológica básica, es decir el aumento de la exposición del esófago al jugo gástrico<sup>(1,2)</sup>. Actualmente es reconoce como una enfermedad crónica que requiere tratamiento médico durante toda la vida. La cirugía antirreflujo es el único tratamiento eficaz y a largo plazo y constituye la única terapia capaz de modificar la evolución natural de la esofagitis por reflujo progresiva y recidivante<sup>(2)</sup>.

Actualmente la frase “reflujo de contenido duodenal” es comúnmente referida como “Reflujo biliar”, es importante recordar que el contenido duodenal es más que sólo bilis. Mas aún, el término “Reflujo alcalino” es intercambiable con el término “Reflujo biliar” sugiriendo, que sólo todo pH esofágico superior a 7 representa jugo duodenal alcalino en el esófago inferior, por lo que últimas definiciones han sugerido que el término “Reflujo duodenogastroesofágico” (RDGE) es el más apropiado para describir el reflujo del contenido duodenal al estómago y subsecuentemente reflujo al esófago<sup>(4-7)</sup>. El reflujo alcalino propiamente dicho es un concepto controversial, para la patogénesis de la esofagitis no infecciosa en ausencia de reflujo ácido cuantificable<sup>(8)</sup>. Además es un pobre marcador para la exposición esofágica

al contenido duodenal, por lo que no debe ser utilizado para valorar la ERDGE<sup>(6)</sup>.

En la vigilancia de 24 h del pH esofágico en personas sanas, se observan episodios ocasionales de reflujo gastroesofágico, el que es más común cuando se está despierto y en la posición erecta, mismo que se elimina con rapidez, sin importar su posición.

Cuando se sospecha el Dx enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), es necesario tratar de detectar la presencia de esofagitis y esófago de Barrett. En la actualidad, la combinación de manometría esofágica, con vigilancia del pH del esófago y gástrico, ambulatorio durante 24 h es el medio más fisiológico de valorar pacientes con trastornos de la motilidad del intestino anterior<sup>(1,2,5)</sup>. El principio básico sobre el que trabajan los investigadores es la presencia de bilirrubina como marcador de reflujo duodenogastroesofágico<sup>(5)</sup>. Es bien conocido que el RDGE es mayor cuando la ERGE está avanzada y el RGE es mayor<sup>(35)</sup>. En individuos normales, mediante el monitoreo del pH gástrico de 24 h con sondas gástricas múltiples, se demostró que las elevaciones del pH del antró se presentan comúnmente en horas de la noche y madrugada y avanzan desde el piloro hacia el interior del estómago proximal, confirmado por la aspiración y presencia de bilis en estos mismos períodos<sup>(1,2,9,10)</sup>, determinándose que a menor pH menor concentración de ácidos biliares y a mayor pH mayor concentración de éstos<sup>(26)</sup>. El reflujo anormal aumentado puede presentarse como proceso patológico primario, producido por un trastorno de la motilidad del complejo antropíloro-duodenal<sup>(1,2)</sup>. Se ha visto también, aumento de este reflujo posterior a colecistectomía, piloromyotomía, pilorrectomía, antrectomía o gastroenteroanastomosis<sup>(1,2,5,27)</sup>, aunque algunos estudios reportan que no necesariamente hay aumento del reflujo duodenogástrico posterior a la colecistectomía y los que presentan aumento de este tipo de reflujo, la mayoría es asintomática<sup>(25)</sup>. El reflujo ácido y alcalino que ocurre en posición supina durante el período de vaciamiento gástrico, se considera patológico<sup>(16)</sup>, y es mayor que en posición de pie<sup>(21,35)</sup>. Se ha determinado recientemente que algunos pacientes con reflujo duodenogástrico excesivo pueden regurgitar jugo gástrico con un pH de 5 o más dentro del esófago<sup>(2)</sup>. La pirosis asociada a reflujo gastroesofágico se presenta más fre-

cientemente tras la ingestión, puesto que la mayoría de los episodios de reflujo son postprandiales, mientras que las molestias nocturnas aparecen en muy inferior proporción de pacientes, aunque en éstos las lesiones esofágicas suelen ser más graves<sup>(31)</sup>. Los pacientes con EB son los que más refieren grave sintomatología relacionada a RDGE y sintomatología nocturna<sup>(39)</sup>. Durante el reflujo anormalmente frecuente, la presencia de una significativa cantidad de jugo gástrico y el reflujo alcalino, entre otros, en especial si se acompañan de un barrido ineficaz o la insuficiencia del esfínter esofágico inferior, son acontecimientos que contribuyen de manera importante al desarrollo de esofagitis por reflujo, desde el punto de vista histológico, el desarrollo de cambios inflamatorios dependerá de varios factores, como lo es si el reflujo es ocasional, intermitente o continuo; también de la naturaleza de dicho reflujo y de la presencia de sustancias de origen biliar<sup>(22)</sup>. La ausencia de síntomas considerados clásicos no puede tomarse como razón suficiente para descartar enfermedad esofágica secundaria a reflujo y viceversa<sup>(22)</sup>. No se encontró relación entre edad, peso, o masa corporal y el reflujo duodenogastroesofágico<sup>(21)</sup>. Un estudio encontró que hasta en un tercio de los pacientes recibidos para corrección quirúrgica por RGE, también cursa con sintomatología por reflujo\_duodenogastroesofágico<sup>(18)</sup>. Marshall y cols. en su estudio sobre relación del tipo de reflujo esofágico con la sintomatología encontraron que el reflujo biliar por sí mismo no contribuye a la sintomatología de la enfermedad esofágica, de la misma manera que lo hace el reflujo ácido donde el grado de sintomatología es mayor<sup>(8)</sup>. Estudios han demostrado que el reflujo de material con pH menor de 4, coincide con la sintomatología pírosis y el aumento del pH coincide con la disminución de la sintomatología<sup>(5)</sup>. Vaezi y cols. concluyeron que la exposición esofágica a RDGE en combinación con el reflujo ácido, no sólo produce sintomatología gastrointestinal alta sino que también producen importante lesión mucosa esofágica<sup>(10)</sup>, y aun en casos en que la lesión de la mucosa es exclusiva del esófago, la severidad de los síntomas no necesariamente se correlaciona con la severidad de la lesión esofágica reportada por la endoscopia<sup>(29)</sup>. Un estudio que correlacionó el Dx clínico, el Dx endoscópico y el Dx histopatológico, concluyó que los hallazgos histopatológicos posteriores al tratamiento médico mostró una marcada diferencia entre el grupo con RDGE y el grupo sin RDGE, indicando que el nivel de inflamación es estadísticamente significativo en mayor grado en el grupo con RDGE, aun si la endoscopia y el índice de sintomatología ha disminuido después de la terapia en ambos grupos de pacientes, la lesión mucosa histopatológica en pacientes con esofagitis erosiva es fuertemente dependiente de la presencia de RDGE<sup>(23)</sup>. Uno de los métodos iniciales de evaluación del reflujo duodenogastroesofágico, fue el análisis del aspirado gástrico o esofágico, para determinar

niveles de ácidos biliares y tripsina, identificándose aumentos de estos componentes duodenales en pacientes con diferentes grados de esofagitis<sup>(5)</sup>. Kauer y cols. demostraron que 87% del reflujo biliar ocurre cuando el pH esofágico se encuentra entre 4 y 7<sup>(9)</sup>. Dentro de los componentes potencialmente peligrosos que refluyen al esófago, se incluyen secreciones gástricas como el ácido y la pepsina, así como secreciones biliares y pancreáticas, en este caso la bilirrubina sirve como marcador de la presencia de jugo duodenal y puede utilizarse para identificar a los pacientes con riesgo de lesión mucosa del esófago y que son candidatos para tratamiento antirreflujo quirúrgico, porque se piensa que el reflujo de jugo duodenal alcalino, que incluye, sales biliares, enzimas pancreáticas y bicarbonato, influye en la patogenia de la esofagitis y el esófago de Barrett complicado<sup>(1,17,24)</sup>. Menges y cols. demostraron que hay una buena correlación entre la duración de la exposición mucosa esofágica al ácido y a los componentes duodenales y la gravedad de los cambios patológicos<sup>(37)</sup>.

El mecanismo humano antirreflujo consiste en una bomba, el cuerpo esofágico; una válvula, el EEI y un reservorio, el estómago<sup>(1,2)</sup>. La pérdida de la barrera gastroesofágica normal contra el reflujo, por lo general es secundario a un descenso en la resistencia del EEI, mecánicamente incompetente en 60 a 70% de los casos<sup>(2)</sup>. La teoría que últimamente tiene más aceptación es que las relajaciones transitarias (RTEEI) parecen ser el mecanismo de RGE más frecuente, en cuyo mecanismo interviene la enzima superóxido dismutasa que podría actuar como agente favorecedor de la hipotonía del EEI. En la inflamación se producen radicales libres que inactivan al óxido nítrico (relajante del EEI) pero la activación de sistemas enzimáticos antioxidantes como el de la superóxido dismutasa impediría esa inactivación con lo que se mantendría la acción inhibidora, relajadora en último término del NO sobre el EEI<sup>(31)</sup>.

## Complicaciones del reflujo duodenogastroesofágico

Las complicaciones que se deben a reflujo repetido son esofagitis, ulceraciones, estrechez y esófago de Barrett, también puede ocasionar fibrosis pulmonar progresiva<sup>(1,2)</sup>. La observación de que pueden presentarse complicaciones del reflujo en pacientes con aclorhidria, con esfínter mecánicamente normal y que algunos individuos que tienen un esfínter mecánicamente defectuoso pueden estar libres de complicaciones, indican que otros factores diferentes a una falla mecánica del esfínter, como la composición del jugo gástrico que refluye, pueden ser importantes en el desarrollo de las complicaciones<sup>(2,5,9)</sup>. Además, la gravedad de las complicaciones es significativamente mayor en pacientes con reflujo ácido/alcalino que en aquellos que sólo tienen reflu-

jo ácido<sup>(2,10,14)</sup>. Los componentes peligrosos que refluyen incluyen las secreciones gástricas, como el ácido y la pepsina, además de las secreciones biliares, como los ácidos biliares, bicarbonato, lisolecitina y pancreáticas como la tripsina que regurgitan del duodeno hacia el estómago<sup>(1,5)</sup>. Existe evidencia experimental que indica que la máxima lesión epitelial ocurre durante la exposición a las sales biliares combinadas con la pepsina y el ácido. Estos estudios muestran que el ácido sólo ocasiona un daño mínimo a la mucosa esofágica, aun a concentraciones altas como pH 1.0-1.3, pero la combinación de ácido con pepsina (pKa menor a 3), es muy agresiva. De igual manera, el reflujo de jugo duodenal sólo, produce poco daño a la mucosa, pero la combinación de éste con el ácido del estómago es muy nociva, así como la combinación de la pepsina con el ácido taurodesoxicólico<sup>(1,2,5,9,10,31)</sup>. También se demostró que la mayor lesión esofágica se da, con la combinación de ácido biliar conjugado con taurina más pepsina, en un ambiente ácido<sup>(19)</sup>. La pepsina ejerce su acción proteolítica con máxima intensidad a un pH entre 1 y 2<sup>(31)</sup>. Está demostrado que los ácidos biliares y la tripsina son tóxicos para la mucosa esofágica, y que esta toxicidad depende del pH<sup>(36)</sup>. Otros estudios demostraron que los ácidos biliares conjugados son más lesivos a la mucosa del esófago a un pH ácido, los no conjugados son más dañinos a un pH 5-8 y la enzima tripsina causa lesión mucosa esofágica a un pH de 7<sup>(17,19)</sup>. Se encontró que 42% de los pacientes tenía reflujo ácido, 40% reflujo ácido/alcalino y 18% reflujo alcalino<sup>(2,17)</sup>. Vaezi y Richter demostraron que el reflujo mixto (ácido-RDGE) fue el modelo de reflujo más prevalente, ocurriendo en 95% de pacientes con esófago de Barrett y en 75% de los pacientes con RDGE, de hecho, ellos encontraron una fuerte correlación entre reflujo ácido-ERDG en los pacientes controles, pacientes con reflujo y pacientes con esófago de Barrett<sup>(5,17,19,36)</sup>. El grupo GOSPE, concluyó que el reflujo alcalino puro al esófago es un raro evento, tanto en la esofagitis como en el EB<sup>(12)</sup>, aunque, los ácidos biliares pueden refluir independientemente, sin aumentos de reflujo ácido<sup>(19)</sup>. Existen fuertes evidencias proporcionadas por estudios multicéntricos, de que el reflujo DGE, juega un papel importante en el desarrollo de la esofagitis, esófago de Barrett y adenocarcinoma esofágico<sup>(9,17)</sup>. Se cree que el componente más dañino del jugo duodenal son los ácidos biliares. Nehra y cols. encontraron una significante mayor concentración de ácidos biliares en pacientes con esofagitis (124 micro mol/l) y EB (181 micro mol/l) que en sus controles (0 micro mol/l) además ellos demostraron que los ácidos biliares predominantes son el ácido cárboxílico, taurocárboxílico y glicocárboxílico<sup>(17)</sup>. Para que estos ácidos afecten las células de la mucosa es necesario que estén en forma soluble y no ionizada y no polarizados, para que puedan entrar a las células de la mucosa<sup>(1,2,19)</sup>. Antes de la entrada de la bilis al tubo digestivo 98% de los ácidos biliares está conjugado con taurina o

glicina en una proporción que se acerca a 3:1. La conjugación aumenta la solubilidad e ionización de los ácidos biliares porque reduce su pKa. En un pH duodenal normal cercano a 7, más de 90% de las sales biliares está en solución e ionizado. En límites de pH de 2 a 7 hay una mezcla de las formas de sal ionizada no lipofílica y la sal no ionizada lipofílica de los ácidos. La acidificación de la bilis con un pH inferior a 2 produce precipitación irreversible de los ácidos biliares. Las concentraciones de los ácidos biliares y sus efectos tóxicos varían de acuerdo al pH, dependiendo del grado de ionización. Los ácidos biliares no conjugados y los conjugados con glicina, de los que el valor de su pKa es mayor de 4 y 6 respectivamente, precipitan en soluciones con pH menor de 4 pero el ácido biliar conjugado con taurina, se conserva soluble aún a un pH de 2. Estudios en animales mostraron que los ácidos biliares no conjugados causan daño mucoso selectivamente en soluciones alcalinas, pero el ácido biliar conjugado con taurina es tóxico en condiciones ácidas y es el que en mayor concentración se encuentra<sup>(19,26)</sup>. Por otro lado, en un ambiente gástrico más alcalino, como el que se produce durante el reflujo duodenogástrico excesivo y después del tratamiento supresivo del ácido o de la vagotomía y gastrectomía total o parcial, las sales biliares permanecen en solución, se disocian en forma parcial y cuando refluyen al esófago pueden ocasionar lesión grave de la mucosa al cruzar la membrana celular y dañar las mitocondrias<sup>(1)</sup>. Los ácidos biliares no conjugados y la enzima pancreática tripsina también pueden producir lesión de la mucosa esofágica a pH más neutral y en pH mayor a 7, mas aún, estudios experimentales han demostrado su presencia como potenciales causantes de las complicaciones en pacientes con esófago de Barrett<sup>(5,9)</sup>. En estudios en animales, se determinó la acción de cada uno de los componentes del reflujo duodenal sobre la mucosa esofágica. La tripsina causa una grave lesión morfológica celular, pero sólo una leve lesión de la barrera mucosa celular y las sales biliares, causan lesión severa de la barrera mucosa absorbiéndose al interior y causando desorganización de las membranas intracelulares e interfiriendo con el metabolismo celular, con lesión mínima de la morfología celular<sup>(9)</sup>, la acción detergente de la bilis altera la estructura lipídica de las membranas celulares. Las sales biliares incrementan la retrodifusión de hidrogeniones en las células de la mucosa esofágica favoreciendo su lesión a partir de un pH más elevado<sup>(31)</sup>, datos recientes sugieren que además los ácidos biliares son tóxicos mitocondriales<sup>(19)</sup>. Se determinó, que una concentración de ácidos biliares mayor a 200 micro mol/l causa ruptura de la barrera mucosa esofágica<sup>(14)</sup>, causando daño a su ultraestructura en presencia de un pH ácido<sup>(19)</sup>. Nehra y cols. demostraron concentraciones de ácidos biliares mayores de 200 micro mol/l en 50% de los pacientes con esofagitis grave y EB<sup>(19)</sup>. El reflujo mixto, también causa lesión celular debido

a la producción de radicales libres y, estimulación del crecimiento y proliferación celular en el epitelio esofágico (células de la capa basal), por alteración de la apoptosis fisiológica, se demostró que en el epitelio esofágico con intensa inflamación, aumentado y en el epitelio de Barrett, está muy disminuido, aún en presencia de una grave esofagitis, esto no cambia aún después de cirugía antirreflujo en el EB, la evidencia temprana de ERDGE, es la hiperplasia de células de la capa basal, que supera el 15% del grosor epitelial total y un adelgazamiento del epitelio sobre las papilas<sup>(13,22)</sup>. Uno y otro tipos de reflujo duodenal (pancreático y biliar) al tercio inferior del esófago, también estimulan el crecimiento y proliferación celular, se piensa que esto estimula la carcinogénesis esofágica en animales experimentales<sup>(15)</sup>.

Por convección se dice que existe reflujo alcalino cuando hay una excesiva exposición esofágica a un pH > 7 debido a aumentos repetidos del pH esofágico a esos valores durante períodos en los cuales el pH gástrico es > 4<sup>(1,2)</sup>. La medición directa de la exposición esofágica a la bilirrubina mostró que 58% de los pacientes con enfermedad por reflujo, tiene mayor exposición esofágica al jugo duodenal y que la exposición existe en casi todos los casos cuando el pH esofágico está entre 4 y 7, e incluso cuando desciende por debajo de 4, como ocurre en los episodios de reflujo ácido, tomando el pH de 4 como umbral mínimo normal esofágico<sup>(1,2)</sup>. El margen entre 4-7 es considerado como la “zona peligrosa” porque es cuando los ácidos biliares se encuentran en sus dos fases, ionizados y no ionizados<sup>(19)</sup>. Lo que conlleva una mayor lesión de la mucosa, esto explica porque 25% de los pacientes con esofagitis por reflujo experimenta daño repetido y recurrente de la mucosa, a menudo a pesar del tratamiento médico. En un estudio con tratamiento médico que incluía omeprazol, 46% de los pacientes presentó un episodio aislado de esofagitis, 31% presentó episodios recidivantes de esofagitis sin aumento de su gravedad y 23% desarrolló daño de la mucosa recidivante y progresivo<sup>(2)</sup>. Lo que permite el daño de la mucosa esofágica mientras el paciente se mantiene relativamente asintomático y si se permite que el reflujo permanezca y se observan lesiones sostenidas y repetitivas, las secuelas posibles son un estrechamiento luminal por fibrosis submucosa y, al final, intramural, otra, es factible que el esófago quede recubierto con epitelio columnar resistente al ácido y se acompañe de alivio de la pirosis; a menudo, este epitelio se “intestinaliza”, lo cual se identifica con el examen histológico por la presencia de células caliciformes, fenómeno llamado esófago de Barrett<sup>(1,2)</sup>. Cuando la mezcla de jugo gástrico y duodenal refluye hacia el esófago hay poca variación del pH esofágico y, en consecuencia una mínima pirosis. A pesar de la falta de síntomas, de todos modos hay lesión de la mucosa producida probablemente por componentes de jugo alcalino duodenal activados<sup>(2,37,38)</sup>. En

personas con reflujo combinado de jugo gástrico y duodenal el tratamiento supresor de ácido alivia los síntomas, pero no elimina el reflujo mixto, esto permite el daño mucoso persistente en un paciente asintomático, desafortunadamente durante el transcurso de seis meses de la suspensión de cualquier tratamiento médico de la enfermedad por reflujo gastroesofágico, los síntomas recurren en 80% de los pacientes<sup>(1)</sup>, también, se recurrió al hidróxido de aluminio, a la colestiramina o al sucralfato, que tienen efecto adsorbente, tanto de la pepsina como de las sales biliares<sup>(30)</sup>.

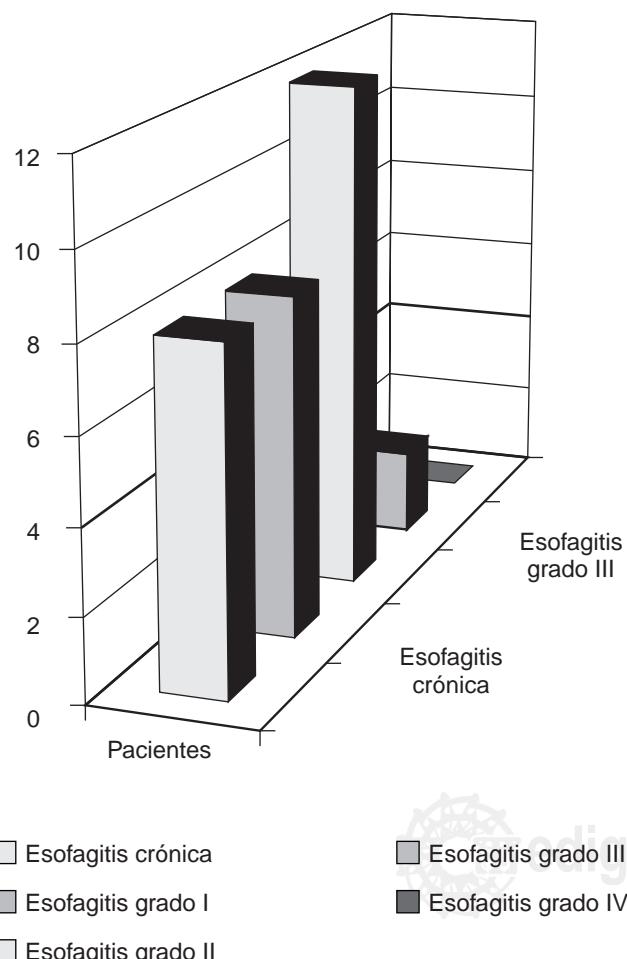
La esofagitis por reflujo, que se produce cuando fallan los conocidos mecanismos que existen en la unión gastroesofágica para impedirlo, puede ocasionar, cuando ha actuado tiempo suficiente, complicaciones o secuelas crónicas, que persisten aún después de solucionar el reflujo que las ha producido y que, por ser generalmente irreversibles y, en algún caso como sucede en el esófago de Barrett, lesiones consideradas como precancerosas o de mayor riesgo de cáncer, necesitan una atención especial<sup>(4)</sup>.

En 1950 Norman Barrett, describió por primera vez el trastorno en el que el esófago tubular está recubierto con epitelio metaplásico intestinal cilíndrico en lugar de escamoso, que ocurre en 7-10% de pacientes con ERGE y representa la etapa final de la evolución de la enfermedad<sup>(1,3,5,37)</sup>. Su etiología, desde su descripción ha estado en discusión, porque sólo algunos pacientes con ERGE lo desarrollan, por lo que se infiere que existen otros factores relacionados con la génesis del EB y sus complicaciones, como consumo de tabaco, condición genética, quimioterapia, *H. pilory* y especialmente el reflujo del contenido duodenal al esófago<sup>(6,32,34)</sup>, y éste último especialmente si está asociado al EB complicado, como úlceras, estenosis y displasia<sup>(32)</sup>. Siempre presentan una etapa relativamente grave de reflujo gastroesofágico, por lo general con aumento muy importante de la exposición esofágica al ácido, características de deficiencia en el esfínter esofágico inferior, función defectuosa del cuerpo esofágico y alta prevalencia de reflujo duodenogastroesofágico<sup>(1,32,33)</sup>. Son muchos los datos aportados por la literatura que apoyan que se debe al reflujo hacia el esófago del jugo gástrico ácido y de contenido intestinal rico en bilis<sup>(4,9,38)</sup>. En estudios experimentales, se ha observado un aumento en la exposición del esófago distal al reflujo biliar en los pacientes con esófago de Barrett. Se cree que determinados componentes del material que refluye hacia el esófago inducirían un proceso metaplásico que cambiaría el fenotipo de las células multipotenciales del epitelio escamoso hacia un fenotipo mucosecretor<sup>(3,5,9,34)</sup>. La progresión del esófago de Barrett, es presumiblemente lenta y se produce siempre que persista el reflujo, se ha observado, que la mucosa metaplásica se extiende cefálicamente en el esófago a una media de 0.5-1.7cm por año<sup>(4)</sup>. Las complicaciones típicas en el esófago de Barrett incluyen ulceración en el segmento con recubrimiento cilíndrico, formación de estrechez y

una secuencia de transformación displásica y cáncer<sup>(1,2,5)</sup>. El epitelio de tipo intestinal en el esófago de Barrett, a diferencia del cardial y del fúndico, adquiere gran relevancia clínica debido a su probada asociación con el desarrollo de displasia y adenocarcinoma<sup>(3,28,40)</sup>. Algunos estudios, sugieren que el reflujo de material duodenal requiere de un epitelio más resistente como el intestinal especializado, por lo que la asociación de ambos es más fuerte, por lo que sugieren además que la existencia del RDGE es un fuerte argumento a favor de la cirugía antirreflujo y es el tratamiento de elección en estos pacientes especialmente si son jóvenes y no tienen mayor riesgo quirúrgico<sup>(32)</sup>.

## Material y métodos

Diseño: prospectivo, transversal, descriptivo, observacional, abierto.



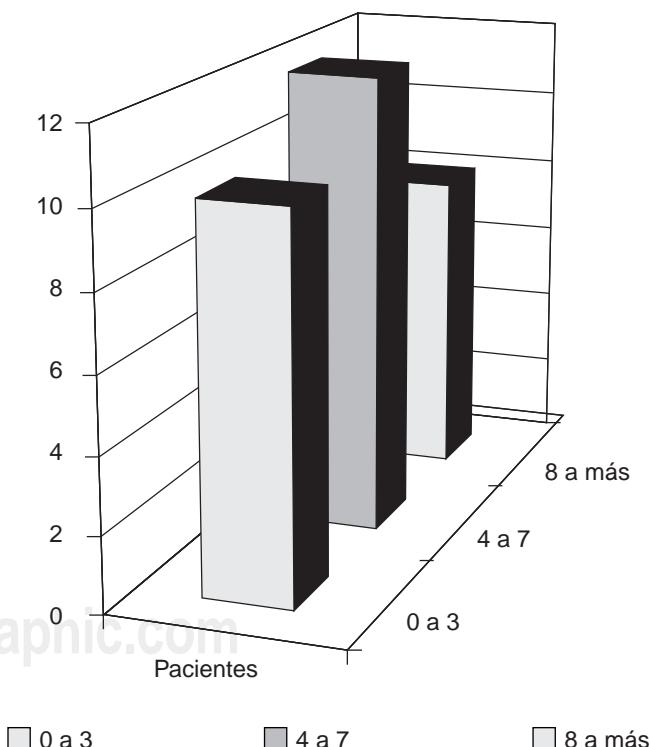
**Figura 1.** Tipos de esofagitis.

Previo ayuno de ocho horas se obtuvieron muestras de 1-2 ml por aspirado durante la endoscopia de tubo digestivo alto de jugo gástrico y esofágico a pacientes de uno y otro sexos, de 15 años en adelante con diagnóstico clínico y endoscópico de ERGE y esofagitis, que suspendieron el tratamiento antiácido o inhibidor de bomba de protones o procinético una semana antes del estudio, en un período de marzo a agosto del 2002. Se excluyeron a pacientes con antecedentes de cirugía esofágica o antirreflujo y con padecimientos colaterales como collagenopatías y neoplásicos. Se colocó por separado el material de la muestra gástrica y esofágica en tubos de ensayo cubiertos con hule de color negro para impedir la exposición de la bilirrubina a la luz y evitar su degradación.

Los reportes del estudio endoscópico fueron proporcionados por el departamento de endoscopia al término del procedimiento y en el período de recuperación se respondió al cuestionario de sus antecedentes.

En el laboratorio central de la unidad se centrifugaron durante 30 minutos, se separaron los desechos y se introdujo una tira reactiva para medir la cantidad de pigmento biliar en esófago y estómago, también se determinó por medio de tiras reactivas el pH del esófago y estómago, en todos los pacientes.

Se usó análisis univariado para los resultados.



**Figura 2.** pH esofágico.

## Resultados

Durante seis meses, se estudiaron 30 sujetos a quienes se les tomó una muestra por aspirado del esófago y estómago; de ellos, 16 (54%) fueron del sexo femenino y 14 (46%) masculinos.

El análisis del líquido de esófago y estómago que se obtuvo durante la endoscopia, en 18 (60%) casos se reportó esofagitis positivo para bilirrubina total.

Ocho (27%) con reporte de esofagitis crónica, 8 (27%) con esofagitis grado I, 12 (40%) esofagitis grado II, 2 (7%) esofagitis grado III (Figura 1).

El pH gástrico en 18 (60%) se encontró por abajo de 3 y el esofágico en 20 (67%) por arriba de 4 (Figura 2).

La cuantificación de bilirrubina total en estómago, en 8 (27%) se cuantificó en 0 mg/dl, 10 (33%) entre 0.1 y 1, 8 (27%) entre 2 y 3, 4 (13%) entre 4 y 5.

La bilirrubina total en esófago en 12 (40%) fue negativa, 12 (40%) entre 0.1 y 1, 6 (20%) entre 2 y 3 (Figura 3).

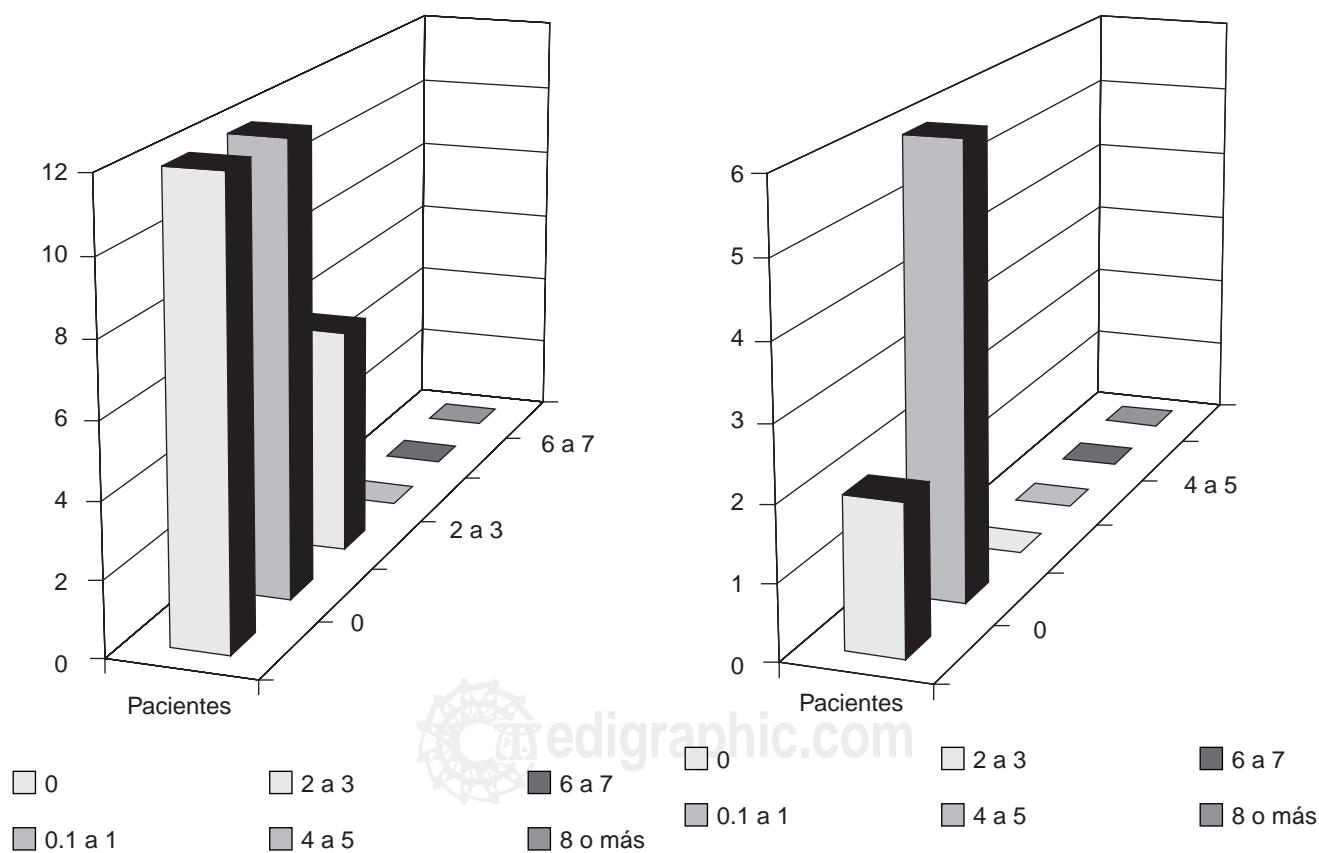
El análisis de la sintomatología relacionada mostró 40% de los pacientes con pirosis retroesternal, 33% con dolor urente en epigastrio, 33% con dispepsia ocasional o asinto-

mático, solamente 16 (54%) recibieron tratamiento con inhibidores H<sub>2</sub> y/u omeprazol.

Las cuantificaciones específicas de bilirrubina total en los diferentes grados de esofagitis mostró a 6 (75%) como positivos con nivel de 0.1 a 1 mg/dl. En la esofagitis crónica (Figura 4), a 2 pacientes (25%) con niveles de 2 a 3 mg/dl, en la esofagitis grado I (Figura 5), a 6 pacientes (50%) con niveles de 0.1 a 1 y 4 más (33%) con niveles de 2 a 3 mg/dl en la esofagitis grado II (Figura 6).

## Discusión

Este estudio mostró presencia de elementos duodenales, cuantificados por medio de la bilirrubina total en esófago en los pacientes que acuden al servicio con el Dx de ERGE y que se someten a endoscopia alta, donde se tomaron muestras de esófago y estómago para su correlación y comparación con los diferentes grados de esofagitis, donde la presencia de elementos duodenales principalmente biliares está ampliamente relacionado a un mayor daño del epitelio mucoso esofágico, en 60% de los pacientes del estudio con bilirrubinas positivas en esófago, con mayor fre-



**Figura 3.** Bilirrubina total en esófago.

**Figura 4.** Cuantificación esofágica de bilirrubina total en esofagitis crónica.

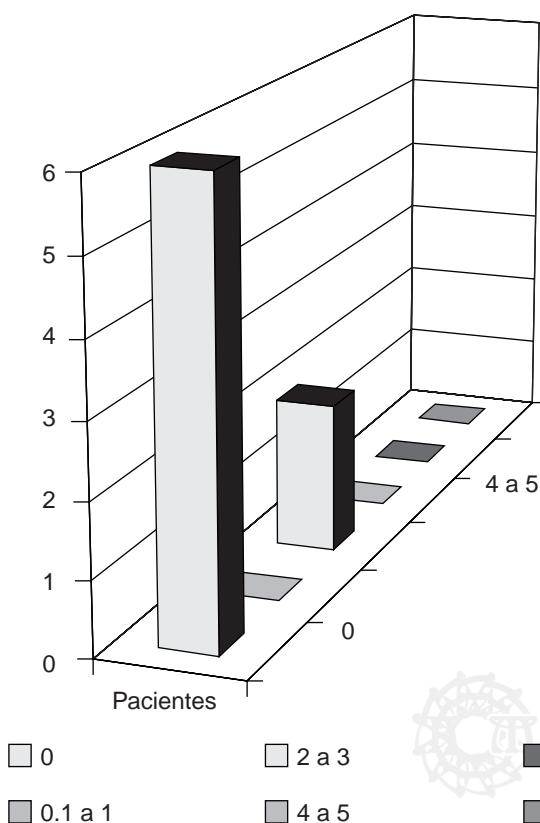
cuencia en la esofagitis grado II, aunque también se observó en la esofagitis grado I y esofagitis crónica.

Existe evidencia experimental que indica, que la máxima lesión epitelial ocurre durante la exposición a las sales biliares combinadas con la pepsina y el ácido. Estos estudios demuestran que los ácidos solamente ocasionan un daño mínimo a la mucosa esofágica aun a concentraciones altas como pH 1.0-1.3 pero la combinación de ácido con pepsina es muy agresiva, de igual manera el reflujo de jugo duodenal sólo produce poco daño a la mucosa, pero la combinación de éste con el ácido es muy nociva, así como la combinación de pepsina con sales biliares<sup>(5,10,31)</sup>.

El reflujo duodenogastroesofágico es más dañino que el reflujo ácido gástrico sólo por un probable sinergismo entre los dos<sup>(19)</sup>. Menges y colaboradores demostraron que hay una buena correlación entre la duración de la exposición de la mucosa esofágica al ácido gástrico y a los componentes duodenales y la gravedad de los cambios patológicos en la esofagitis<sup>(37)</sup>. Esto añadido a que el reflujo de contenido duodenal y componentes ácidos que refluyen en conjunto no alteran en forma significativa el pH esofágico,

por lo que los pacientes a menudo se presentan asintomáticos o con ocasionales dispesias, lo que retraza en forma significativa el diagnóstico y tratamiento temprano tal y como se reportó en el estudio el pH esofágico menor a 3 en 33.3%, 40% entre 4 y 7, 26.6% más de 8. Coincidente con lo reportado en la literatura con un reflujo ácido esofágico en 42%, un reflujo ácido/alcalino en 40% y alcalino solamente en 18%<sup>(17)</sup>.

Cuando la mezcla de jugo gástrico y duodenal refluye hacia el esófago hay poca variación del pH esofágico y en consecuencia una mínima pirosis, a pesar de la falta de síntomas de todos modos hay lesión de la mucosa esofágica producida probablemente por componentes de jugo gástrico y alcalino duodenal activados<sup>(2,37,38)</sup>. En las personas con reflujo combinado de jugo gástrico y duodenal el tratamiento supresor de ácido alivia la sintomatología pirósica pero no elimina el reflujo mixto, esto permite el daño mucoso persistente en un paciente asintomático<sup>(1)</sup>. Con el consiguiente impacto sobre la función esofágica local además de diagnósticos tardíos en etapas ya complicadas de la enfermedad, como estenosis, ulceración o esófago de Barrett.



Actualmente el manejo de este tipo de patología sólo está dirigido a la disminución de la secreción ácida, sin tomar en cuenta el contenido duodenal del reflujo, principalmente ácidos biliares, por lo que aproximadamente a los 6 meses, posterior a un tratamiento agresivo aparentemente satisfactorio, sin regresión o regresión incompleta de la lesión, la sintomatología retorna, estableciéndose mayor daño mucoso esofágico, por lo que algunos autores recomiendan uso de hidróxido de aluminio, colestiramina o sucralfato<sup>(30)</sup> y quirúrgicos, aunque algunos continúan indicando antisecretorios del tipo del omeprazol como único tratamiento por una ERGE<sup>(29)</sup>, sin considerar el porcentaje elevado de pacientes con reflujo duodenogástrico, probablemente por la suposición de que este inhibidor disminuye la cantidad de ácido y por tanto disminuye la cantidad de reflujo al esófago, sin considerar que la mayor cantidad de pacientes con reflujo presentan patología del EEI y no una sobresecreción de ácido gástrico, además que aun a dosis terapéuticas de estos medicamentos y que para asegurar que los ácidos biliares permanezcan en su forma polarizada e ionizada y asegurar que sean incapaces de entrar a la célula, es necesario que el material regurgitado se mantenga en un pH de 7 las 24h del día, lo que no sólo sería poco práctico sino imposible<sup>(1)</sup>. En un estudio que incluyó tratamiento médico con omeprazol el 46% presentó un episodio aislado de esofagitis, 31% presentó episodios recidivantes de esofagitis sin aumento de su gravedad y el 23% desarrolló daño de la mucosa recidivante y progresivo<sup>(2)</sup>.

De los pacientes con Dx de ERGE, 60% presenta además reflujo duodenal al esófago; endoscópicamente se observó con mayor frecuencia la esofagitis grado II con una mayor prevalencia en los reactivos positivos para bilirrubina con total de 83.3% entre 0.1 a 3 mg/dl, seguida de la esofagitis crónica en segundo lugar y la esofagitis grado I en tercero.

El pH gástrico se encontró en márgenes normales, por debajo de 3 en la mayor parte de los pacientes y el pH esofágico también se encontró en márgenes normales fisiológicos de 4 a 7 en 40%, lo que se relaciona con la sintomatología que se encontró, y 33.3% de pacientes asintomáticos o reportados como ocasionales dispepsias. Predominó en el sexo femenino en 54.4% de los casos. El 54.4% de pacientes de la casuística recibieron tratamiento médico en base a antihistamínicos, procinéticos e inhibidores de la bomba de protones y 46.6% que niega tratamiento alguno.

## Agradecimientos a:

Dr. Jesús Arenas Osuna, Dr. Heber Quiroga Via, y al Departamento de Endoscopia del HE CMNR. Al Laboratorio Clínico Central del HE CMNR, en especial a la QMC. Socorro Quiroz.

## Referencias

1. Seymour IG, Tom S, Frank C, Josef E, et al. Principios de cirugía. Vol. I. 7<sup>th</sup> ed. 1999;23:1157-1259.
2. Michael J, Seymour I, Harold E, et al. Operaciones abdominales. Vol. I. 10<sup>th</sup> ed. 1998;23:729-779.
3. Ritter MD, Vanderpool MD, Westmoreland MD. Laparoscopic Nissen fundoplication for gastroesophageal reflux disease. Am J Surg 1997;174:715-718.
4. Vaezi PHD, Richter MD. Bile reflux in columnar-lined esophagus. Gastroenterol Clin 1997;26(3):565-582.
5. Vaezi MF, Richter JE. Contribution of acid and duodenogastro-oesophageal reflux to oesophageal mucosal injury and symptoms in partial gastrectomy patients. Gut 1997;41(3):297-302.
6. Vaezi MF, Richter JE. Double reflux: double trouble. Gut 1999;44(5):590-592.
7. Vaezi MF, Richter JE. Importance of duodeno-gastro-esophageal reflux in the medical outpatient practice. Hepatogastroenterology 1999;46(25):40-47.
8. Herzog D. Is alkaline gastroesophageal reflux an etiology for esophagitis? Z Gastroenterol 1997;35(12):1093-1100.
9. Marshall REK, Anggiansah A, Owen WA, et al. The extent of duodenogastric reflux in gastro-oesophageal reflux disease. Eur J Gastroenterol Hepatol 2001;13(1):5-10.
10. Marshall REK, Anggiansah A, Owen WJ. Bile in the oesophagus: clinical relevance and ambulatory detection. Br J Surg 1997;84(1):21-28.
11. Bechi P, Cianchi F, Mazzanti R, et al. Reflux and pH; 'alkaline' components are not neutralized by gastric pH variations. Dis Esophagus 2000;13(1):51-55.
12. Yamashita Y, Inoue H, Ohta K, et al. Manometric and hormonal changes after distal partial gastrectomy. Aliment Pharmacol Ther 2000;14 (Suppl 1):166-169.
13. Manifold DK, Anggiansah A, Owen WJ. Effect of cholecystectomy on gastroesophageal and duodenogastric reflux. Am J Gastroenterol 2000;95(10):2746-2750.
14. Wang W, Ji S, Wang H, et al. 24-Hour gastroesophageal double pH monitoring acid and alkaline gastroesophageal and duodenogastric reflexes in pediatric patients. Chin Med J (Engl) 1998;111(10):881-884.
15. Byrne JP, Romagnoli R, Bechi P, et al. Duodenogastric reflux of bile in health: the normal range. Physiol Meas 1999;20(2):149-158.
16. Sobrino FM, Domínguez MJ. Enfermedad por reflujo gastroesofágico: aspectos actuales etiopatogénicos y diagnósticos. Rev Esp Enferm Dig 2001;93:114-119.
17. Eloubeidi MA, Provenzale D. Clinical and demographic predictors of Barrett's esophagus among patients with gastroesophageal reflux disease: a multivariable analysis in veterans. J Clin Gastroenterol 2001;33(4):306-309.
18. Arango ML, Angel PA, Santacoloma AM, et al. Diagnóstico endoscópico vs diagnóstico histológico: correlación en la valoración de los pacientes con esofagitis por reflujo. Endoscopia 2000;28:234-242.
19. Romagnoli C, Bechi S. Gastric symptoms and duodenogastric reflux in patients referred for gastroesophageal reflux symptoms and endoscopic esophagitis. Surgery 1999;125(5):480-486.
20. Marshall REK, Anggiansah A, Owen W A, et al. The relationship between acid and bile reflux and symptoms in gastro-oesophageal reflux disease. Gut 1997;40(2):182-187.
21. DiPalma JA. Management of severe gastroesophageal reflux disease. J Clin Gastroenterol 2001;32(1):19-26.
22. Simic A, Pesko P. Significance of duodenogastric reflux in patients with erosive esophagitis. Acta Chir Iugosl 2000;47(3):67-72.
23. Fisichella PM, Di Stefano A, Di Carlo I, et al. Difficulties in defining and diagnosing gastroesophageal reflux: practical implications in surgery. Ann Ital Chir 2000;71(5):559-563, Discussion 563-564.

24. Menges M, Müller M, Zeitz M. Increased acid and bile reflux in Barrett's esophagus compared to reflux esophagitis, and effect of proton pump inhibitor therapy. *Am J Gastroenterol* 2001;96(2): 331-337.
25. Nehra D, Howell P, Pye J K, et al. Assessment of combined bile acid and pH profiles using an automated sampling device in gastro-oesophageal reflux disease. *Br J Surg* 1998;85(1):134-137.
26. Nehra D, Howell P, Williams CP, et al. Toxic bile acids in gastro-oesophageal reflux disease: influence of gastric acidity. *Gut* 1999;44(5):598-602.
27. Penagini R. Bile reflux and oesophagitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13(1):1-3.
28. D'Onofrio V, Bovero E, Iaquinto G. Characterization of acid and alkaline reflux in patients of Barrett's esophagus. G.O.S.P.E. Operative Group for the Study of Esophageal Precancer. *Dis Esophagus* 1997;10(1):16-22, Discussion 22-23.
29. Wetscher GJ, Schwelberger H, Unger A, et al. Reflux induced apoptosis of the esophageal mucosa is inhibited in Barrett's epithelium. *Am J Surg* 1998;176:569-573.
30. Pera M, Grande L, Gelabert M, et al. Epithelial cell hyperproliferation after biliopancreatic reflux into the esophagus of rats. *Ann Thorac Surg* 1998;65(3):779-786.
31. Dixon MF, Neville PM, Mapstone MP, et al. Bile reflux gastritis and Barrett's oesophagus: further evidence of a role for duodenogastro-oesophageal reflux? *Gut* 2001;49(3):359-363.
32. Sobrino FM, Domínguez MJ. Enfermedad por reflujo gastroesofágico: nuevas perspectivas terapéuticas. *Rev Esp Enferm Dig* 2001;93:248-252.
33. Ferrando JC. Esófago de Barrett. [sepd.org/fcjul99.htm](http://sepd.org/fcjul99.htm)
34. Pera M. Cáncer de esófago. Aspectos fisiopatológicos. [sepd.org/fcjul99.htm](http://sepd.org/fcjul99.htm)
35. Lirón R, Parrilla P, Martínez LF, et al. Quantification of duodenogastric reflux in Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 1997;92:32-36.
36. Martínez de Haro L, Ortiz A, Parrilla P, et al. Intestinal metaplasia in patients with columnar lined esophagus is associated with high levels of duodenogastroesophageal reflux. *Ann Surg* 2001;23(1):23-33.
37. Kawiorski W, Herman RM, Legutko J. Pathogenesis and significance of gastroduodenal reflux. *Przegl Lek* 2001;58(1):38-44.
38. Stein H J, Feith M, Siewert J R. Cancer of esophagogastric junction. *Surg Oncol* 2000;9(1):35-41.
39. Endlicher E, Knuechel R, Messmann H. Surveillance of patients with Barrett's esophagus. *Z Gastroenterol* 2001;39(8):593-600.
40. Kawaura Y, Tatsuzawa Y, Wakabayashi T, et al. Immunohistochemical study of p53, c-erbB-2, and PCNA in Barrett's esophagus with dysplasia and adenocarcinoma arising from experimental acid or alkaline reflux model. *J Gastroenterol* 2001;36(9):595-600.

