

Enfermedad por reflujo gastroesofágico y patología respiratoria

MIGUEL PERPIÑÁ TORDERA.

Neumólogo.
Valencia.

perpina.tordera@gmail.com

RESUMEN

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) es una patología frecuente en el mundo occidental. Los datos epidemiológicos disponibles para España señalan una prevalencia de alrededor del 15%. Su coincidencia casual o causal con diversos trastornos respiratorios está hoy bien establecida y la literatura neumológica y gastro-enterológica así lo recogen. El listado incluye, entre otros procesos, a la tos crónica, el asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el síndrome de las apneas obstructivas del sueño, la fibrosis pulmonar idiopática y el síndrome de la bronquiolitis obliterante post-trasplante. La coexistencia de ERGE y dichas entidades es un problema sobreañadido que el neumólogo y el gastroenterólogo no deberían ignorar. La presente revisión pretende destacar la importancia del problema en la práctica diaria, analizar los mecanismos patogénicos implicados, discutir a la luz de los conocimientos actuales hasta qué punto la ERGE puede influir en la evolución, historia natural y pronóstico de estas entidades, y considerar finalmente las herramientas diagnósticas más adecuadas, y el enfoque y el abordaje terapéutico más correctos en dichos pacientes.

Palabras Clave: reflujo gastroesofágico patológico, asma, tos crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, trastornos del sueño, fibrosis pulmonar, trasplante pulmonar.

Reflujo gastroesofágico y enfermedad por reflujo gastroesofágico

La electricidad y la luz no son lo mismo y el reflujo gastroesofágico (RGE) y la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) tampoco. El término RGE define el escape del contenido gástrico o duodenal hacia la luz del esófago a través de un esfínter esofágico inferior (EEI) incompetente

y en ausencia de arcadas, vómitos o eructo¹. A lo largo del día (después de una comida abundante o con el decúbito postprandial), prácticamente todos experimentamos relaciones transitorias del EEI y un cierto grado de RGE ocasional que, per se, no constituye una condición patológica¹. Ello es así porque el desarrollo evolutivo del tracto aerodigestivo humano tiende a favorecerlo². Somos los únicos mamíferos genuinamente bípedos y la verticalización del cuerpo y la locomoción derivada aportan quizás la mejor

solución para un homínido obligado en el pasado a recorrer largas distancias, expuesto a la radiación solar y transportando objetos con las manos o brazos³. En el resto de vertebrados, el esófago (que se localiza a lo largo de la parte posterior del tórax y atraviesa el diafragma) y el estómago (ubicado en posición vertical) tienden a formar un ángulo recto. Esta anatomía minimiza cualquier tendencia al reflujo durante la apertura del EEI. Por el contrario, nuestro esófago desciende directamente hacia el estómago, pasando desde la zona de presión baja (tórax) a una zona de presión más alta (la cavidad abdominal) y la apertura del EEI predispone inmediatamente a episodios de RGE². De hecho, el diafragma crural tira del EEI hacia atrás hasta formar una estructura en forma de J similar a la anatomía de otros mamíferos. En consecuencia, la activación diafragmática con la fonación facilita el RGE².

El segundo rastro evolutivo cardinal es la existencia de una laringe más larga que la de cualquier mamífero, lo cual nos capacita para modular una amplia serie de sonidos diferentes y facilita (dejando aparte muchos factores capitales) la facultad del habla². Como bien recuerdan Arsuaga y Martínez en su libro *la Especie Elegida*, la laringe ocupa una posición alta en el cuello de todos los mamíferos, con una excepción: las personas adultas³. Este asiento permite conectar la laringe con la cavidad nasal durante la ingestión de líquidos que así transitan desde la boca al tubo digestivo sin que la respiración cese. Sin embargo, en nuestra especie tiene lugar hacia los dos años de vida un descenso de la laringe interrumpiéndose el engranaje esfinteriano laríngeo al alejar el paladar blando de los cartílagos aritenoides y la epiglotis^{2,3}. A partir de ese momento, perdemos la facultad de respirar mientras bebemos y se hace posible la obstrucción del conducto respiratorio por el alimento ya que la epiglotis no alcanza a obliterarlo por completo³.

Por su parte, la marca distintiva de la ERGE es la ocurrencia de síntomas atribuibles al reflujo, molestos para el paciente, o complicaciones (Consenso de Montreal)⁴. La definición, poco concreta en lo tocante a la fisiopatología del problema y a sus efectos, posee la ventaja de incluir tanto a los que hacen una esofagitis péptica y complicaciones acompañantes, como a aquellos que, sin desarrollar lesiones, manifiestan síntomas que deterioran la calidad de vida (CVRS), y con independencia del material refluido. No es este el lugar para describir pormenorizadamente

los componentes patogénicos partícipes. Baste retener: a) que la integridad de la zona de alta presión de la unión esófago-gástrica es clave para evitar el fenómeno; y b) que los factores trascendentales en el mantenimiento de dicha idoneidad son la presión del EEI, la coincidencia anatómica del EEI con el hiato diafragmático y la conservación del ángulo de His formado por el esófago y el fórnix gástrico⁵. El fracaso de la barrera antirreflujo (la hipotonía o relajación transitoria del EEI, los aumentos de la presión intraabdominal, la hernia de hiato) y las alteraciones en el vaciamiento gástrico, el enlentecimiento del aclaramiento esofágico o los cambios en el tamaño y posición del *acid pocket* del EEI permitirán la instauración de ERGE. El EEI está menos desarrollado en los niños y es mucho más débil, de ahí que en los primeros meses de vida sea usual la regurgitación.

No nos extenderemos aquí en pormenorizar al detalle la utilidad de las herramientas diagnósticas (sirva de resumen lo recogido en la tabla I). Ya se avanzó líneas arriba que los síntomas típicos (pirosis y/o regurgitación dos veces o más a la semana durante el último mes) proporcionan una elevada seguridad diagnóstica (en torno al 80%) y, por lo general, no hay que recurrir a exploraciones complementarias antes de iniciar el tratamiento (inhibidores de la bomba de protones o IBPs, a las dosis convencionales y durante 4 semanas) (figura 1)⁴. Cuando el enfermo muestra síntomas de alarma (disfagia, odinofagia, pérdida de peso, hematemesis o melenas) debe solicitarse examen endoscópico para excluir complicaciones (úlcera péptica esofágica, estenosis péptica, esófago de Barret, adenocarcinoma esofágico y/o de la unión esófago-gástrica). En caso de que la consulta sea por síntomas atípicos y/o manifestaciones extraesofágicas (disfonía, tos, dolor torácico...) es recomendable llevar a cabo pruebas diagnósticas para certificar que los síntomas guardan una relación inequívoca con el reflujo⁴.

Lo que sí nos interesa destacar son dos hechos:

- Primero, la ERGE es una entidad crónica, recidivante y muy prevalente^{6,7}. En el mundo occidental se estima que entre el 10% y el 30% de la población relata clínica propia de ERGE al menos una vez por semana. Para España, la tasa alcanza el 15%, con un deterioro grave de la CVRS en 1 de cada 10 pacientes⁷. Aunque la ERGE afecta por igual a ambos sexos, la esofagitis es dos veces más frecuente en el

Prueba	Aplicación	Limitación
Endoscopia digestiva alta	Identifica la esofagitis por reflujo; permite la relación de biopsia	~50% de sensibilidad para el diagnóstico de ERGE
pH-metría esofágica de 24 horas multicanal	77-100% de sensibilidad y 85-100% de especificidad para el diagnóstico de ERGE; distingue el reflujo proximal y distal	~33% de falsos negativos para ERGE sin esofagitis; no detecta el reflujo no ácido
Combinación del registro de pH con la medición de la impedancia esofágica intraluminal	Sensibilidad y especificidad $\geq 90\%$ para ERGE; identifica el reflujo ácido y no ácido	Menor disponibilidad; aumenta el coste
Estudio gastroesofágico gammagráfico con proyección torácica retardada	Un resultado positivo confirma reflujo gástrico y aspiración	Sensibilidad reducida debido a la intermitencia de los episodios de aspiración.
Radiología con contraste	Puede demostrar trastornos de la deglución	Solo sugiere aspiración, pero debe correlacionarse con la clínica; no asegura ERGE
Visualización de la vía aérea superior	El hallazgo de laringitis posterior y granulomas es sugestivo de ERGE	Son inespecíficos otros hallazgos que han sido asociados a ERGE
Lavado broncoalveolar para identificar macrófagos cargados de lípidos	La mayoría de los estudios se han realizado en niños; 57-100% de sensibilidad y 57-89% de especificidad para el diagnóstico de aspiración crónica	Requiere personal con experiencia en su interpretación; puede no correlacionarse con otras medidas clínicas de ERGE
Detección de pepsina en el condensado exhalado	Posiblemente útil en la detección de ERGE en pacientes con bronquiectasias y EPOC	Estudios en series cortas; puntos de corte todavía no bien definidos.
Biopsia pulmonar	El hallazgo de material exótico indica enfermedad relacionada con aspiración	La biopsia broncoscópica puede ser negativa; la realización de biopsia quirúrgica no está exenta de riesgos

Tabla I: Pruebas disponibles para el diagnóstico de la enfermedad por reflujo gastroesofágico

varón y, en cuanto a la edad, los datos no son definitivos, pero apuntan a que la ERGE podría darse sobre todo en ancianos, en los que el índice de complicaciones parece mayor.

- Segundo, un tercio de los individuos con pirosis aquejan manifestaciones extraesofágicas ligadas al reflujo y algunas de ellas atañen al tracto respiratorio^{8,9,10}.

ERGE y patología pulmonar

El esófago, el estómago y el pulmón comparten un origen embriológico común y su inervación depende del nervio vago. Por esas razones y dada su proximidad espacial, no extrañará que el desplazamiento del contenido gástrico y duodenal, desde el estómago a través del esófago hasta la laringofaringe y las vías aéreas superior e inferior, guarde

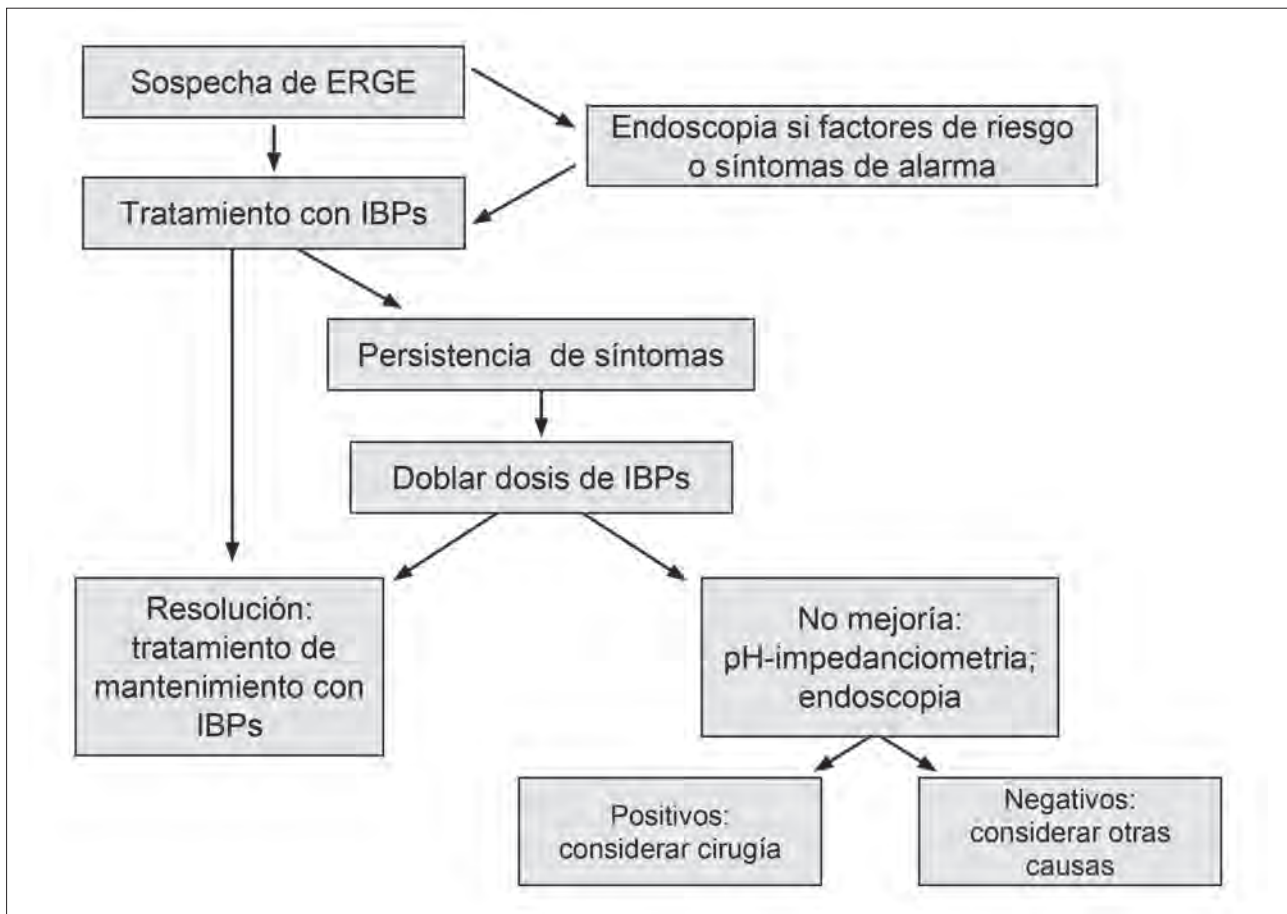


Figura 1. Tratamiento y manejo de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE): esquema general. Los inhibidores de la bomba de protones (IBPs), a las dosis convencionales y durante 4 semanas, constituyen la piedra angular del tratamiento médico (inicial y de mantenimiento). Transcurrido ese tiempo, si hay remisión sintomática, se considerará el tratamiento de mantenimiento, ensayando la reducción de la dosis. De no tener éxito, se prolongará aumentando la dosis de IBPs. Los antiácidos se reservan para el control puntual de síntomas leves y los procinéticos pueden tener indicación si se sospecha una alteración en el vaciamiento gástrico. En cuanto a las medidas higiénicas y dietéticas, se deben evitar los alimentos y fármacos (nitratos, progesterona, bloqueadores de los canales de calcio...) que favorecen la incompetencia del esfínter esofágico inferior, y el consumo de tabaco. Los individuos obesos deben reducir peso. Se aconseja no ingerir alimentos en las 3 horas previas a acostarse. En pacientes con regurgitación nocturna, se aconseja elevar la cabecera de la cama con tacos de 15-20 cm de altura.

vínculos con procesos neumológicos concretos^{8,9}. Existen al menos tres mecanismos, no excluyentes entre sí, para explicar los síntomas extraesofágicos asociados al reflujo¹¹: a) la irritación directa del epitelio bronquial; b) la hipersensibilidad de los aferentes del reflejo tusígeno sites en la vía aérea; y c) la activación de reflejos neuronales entre el esófago y el árbol bronquial. La alternativa contraria (la patología pulmonar como causante o agravante de la ERGE) también debe valorarse, y citaremos varias situaciones: a) ciertos broncodilatadores provocan hipotonía del EEI; b)

los cambios de presión abdominotorácicos inducidos por el broncoespasmo y la tos ocasionan una minusvalía de los dispositivos naturales antireflujo; y c) la hiperinsuflación pulmonar puede desencadenar una relajación refleja del EEI secundaria a la estimulación de los receptores de estimamiento del árbol bronquial (figura 2)^{1,9,10}.

Tampoco conviene olvidar, porque a buen seguro repercute en las consecuencias derivadas, que la naturaleza del reflujo varía. Puede ser líquido ácido (pH <4), débilmente ácido

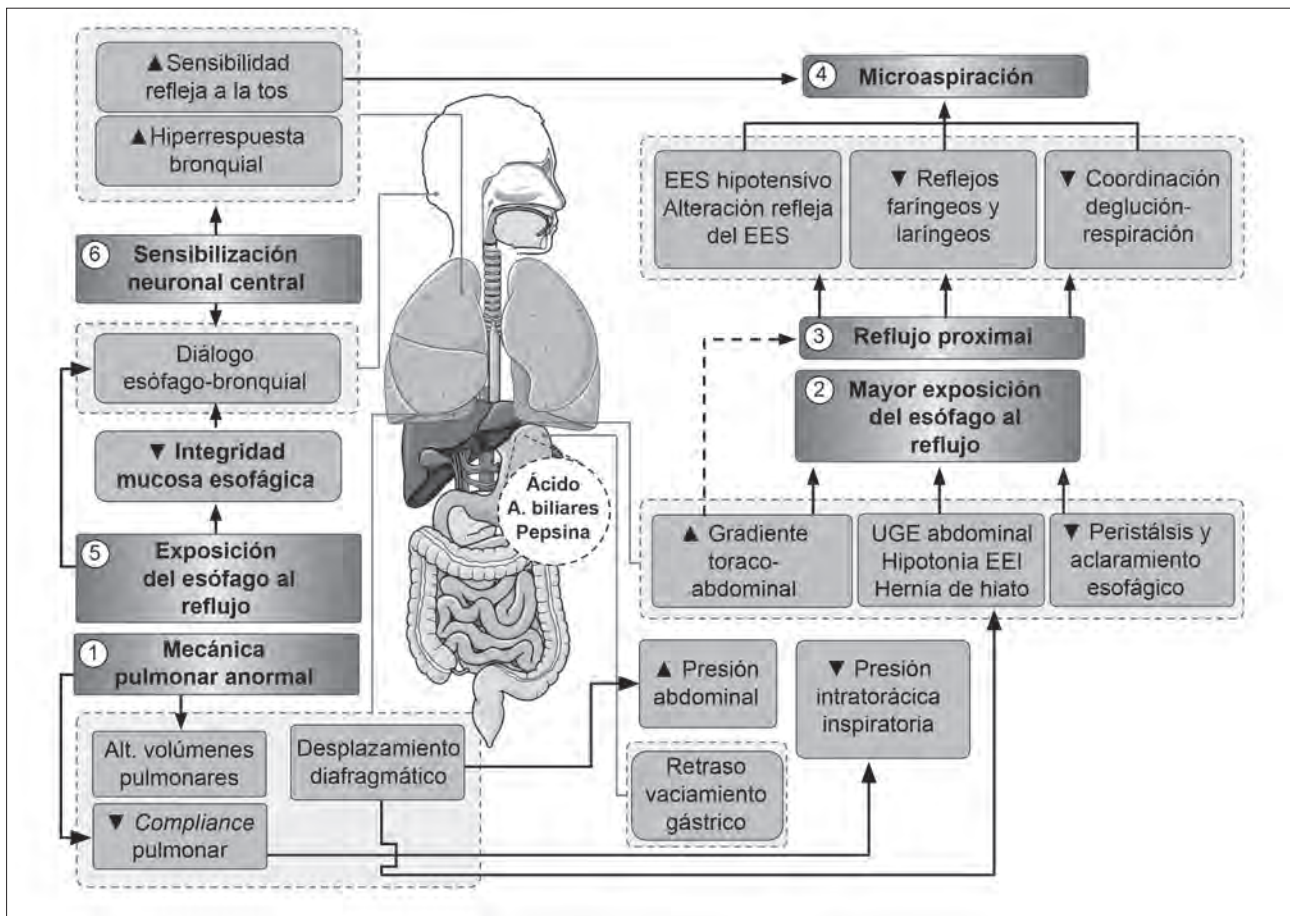


Figura 2. Anormalidades fisiopatológicas que ligan ERGE con patología pulmonar. El daño que experimenta el tejido pulmonar en determinadas enfermedades respiratorias altera sus propiedades mecánicas y determina cambios en los volúmenes y distensibilidad (1). Estos cambios modifican la posición del diafragma, comprometen la unión esófago-gástrica (UEG) y afectan las presiones en abdomen y tórax durante la respiración, facilitando la aparición de reflujo (2). La existencia de una peristálsis esofágica pobre ocasiona un aclaramiento menor de los episodios de reflujo. El reflujo proximal (3) puede también verse facilitado ante incrementos del gradiente de presiones entre abdomen y tórax que probablemente solo causarán microaspiraciones (4) si coexisten anomalías en los mecanismos reflejos protectores de la vía aérea. El reflujo puede asimismo influir sobre la enfermedad respiratoria al activar reflejos vagales en el contexto de una sensibilización de las vías neuronales que controlan los síntomas respiratorios (6). EEI y EES: esfínter esofágico inferior y superior, respectivamente.

($\text{pH} \geq 4$ y < 7), no ácido ($\text{pH} \geq 7$), o gaseoso, y acompañado o no de pepsina y sales biliares que, a título ilustrativo, suprimen adicionalmente el factor 1α inducible por la hipoxia, capaz de modular la respuesta inmune del epitelio bronquial frente a agentes infecciosos¹².

Sea como fuere, la primera constatación del tema que nos ocupa se remonta a finales del siglo XIX al comprobarse que la acalasia daba lugar a problemas pulmonares¹³. El listado de problemas respiratorios incluye actualmente, en-

tre otras entidades (Tabla II), a la tos crónica, el asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), el síndrome de la apnea obstructiva del sueño (SAOS), la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) y el síndrome de la bronquiolitis obliterante (SBO) post-trasplante^{8,9,10,11}. La revisión se centrará en los aspectos más relevantes de éstas recalcando, sin ánimo de ser exhaustivos, sus claves primordiales con la intención de recordar al neumólogo la importancia en su ejercicio cotidiano de considerar la ERGE cuando se enfrente a cualquiera de ellas.

Tos crónica
Asma
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
Síndrome de las apneas obstructivas del sueño
Bronquiectasias no debidas a fibrosis quística.
Fibrosis quística
Fibrosis pulmonar idiopática
Fibrosis pulmonar en el curso de Esclerodermia
Infección pulmonar por micobacterias no tuberculosas
Neumonía
Aspiración pulmonar
Bronquiolitis obliterante post-trasplante pulmonar
Bronquiolitis obliterante con neumonía organizada
Enfermedad bronquiolar nodular granulomatosa crónica

Tabla II. Principales patologías pulmonares asociadas con la enfermedad por reflujo gastroesofágico.

ERGE y tos crónica

La tos que se prolonga más de 8 semanas (tos crónica) es un acontecimiento clínico frecuente¹⁴. Ocasiona entre el 10 y el 20% del total de las visitas médicas y, tras el asma y la EPOC, constituye el tercer motivo de consulta neumológica extrahospitalaria en nuestro medio¹⁴. Su abordaje sistematizado surge con el trabajo pionero de Irwing *et al.*, al introducir el conocido protocolo diagnóstico atendiendo a la distribución anatómica de los receptores tusígenos y las correspondientes vías aferentes del reflejo¹⁵. A partir de él quedó asentado que para el adulto inmunocompetente, no fumador ni tomador de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y con radiología de tórax normal, la causa se debía esencialmente a la triada asma, rinitis y ERGE, en combinación o solas. Los estudios epidemiológicos posteriores han confirmado que el reflujo gastroesofágico patológico aparece en el 10-40% de los pacientes con tos crónica, siendo muchas veces la única manifestación de enfermedad digestiva¹⁴. Su patogenia guarda relación con la existencia de micro o macroaspiraciones, la activación de reflejos esofago-traqueo-bronquiales por la presencia de

ácido (o contenido no ácido) en el esófago e incluso anomalías en la motilidad del mismo¹⁴. Pero la interpretación original está cambiando. Hoy se plantea que la tos crónica traduce un estado sindrómico único (el síndrome de hipersensibilidad tusígena crónica) ocasionado por la hiperexcitabilidad periférica y central y en la que las causas comunes de tos –la inflamación eosinofílica de la vía aérea (asma y bronquitis eosinofílica), la rinosinusopatía o la ERGE– intervendrían a modo de disparadores o moduladores (figura 3)^{16,17}. La hipótesis explicaría la alotusía y/o hipertusía que acompañan al cuadro, el porqué muchas veces la tos crónica se instaura tras una infección viral respiratoria previa, el hecho de que no todos los pacientes con ERGE, asma o rinitis desarrollan el cuadro, o el por qué no es infrecuente que el tratamiento específico para estas entidades no consiga frenar la tos y sí lo haga la gabapentina, un conocido neuromodulador¹⁸.

El diagnóstico y tratamiento pormenorizados de la tos crónica inducida por ERGE han sido puestos al día por dos excelentes publicaciones (la normativa SEPAR¹⁹ y el documento redactado por el Chest Expert Cough Panel²⁰) y a ellas se remite al lector.

ERGE en asma

La literatura sobre la relación ERGE-asma hoy disponible es sin duda muy profusa y su lectura cuidadosa permite establecer varias afirmaciones razonablemente bien establecidas que a continuación enumeramos^{1,9,21,22,23,24}: a) la prevalencia de ERGE dentro de la población asmática es elevada (35-82%, según series), superando lo que cabría esperar si la conjunción fuera meramente casual, y en los pacientes con asma de control difícil es aún más elevada; b) en la mayoría de pacientes con asma-ERGE la clínica digestiva es silente; c) las peculiaridades demográficas, la clínica respiratoria, la función pulmonar y el grado de hiperrespuesta bronquial son similares en los pacientes con asma-ERGE asintomática o sintomática, si bien los últimos presentan una peor CVRS evaluada con instrumentos genéricos y específicos; d) el tratamiento de la ERGE sintomática a aplicar en el asmático es idéntico al de los pacientes sin asma y tiene como propósito disminuir la clínica digestiva e impedir el advenimiento de secuelas; e) en los asmáticos con ERGE sintomática, el uso de IBPs eleva

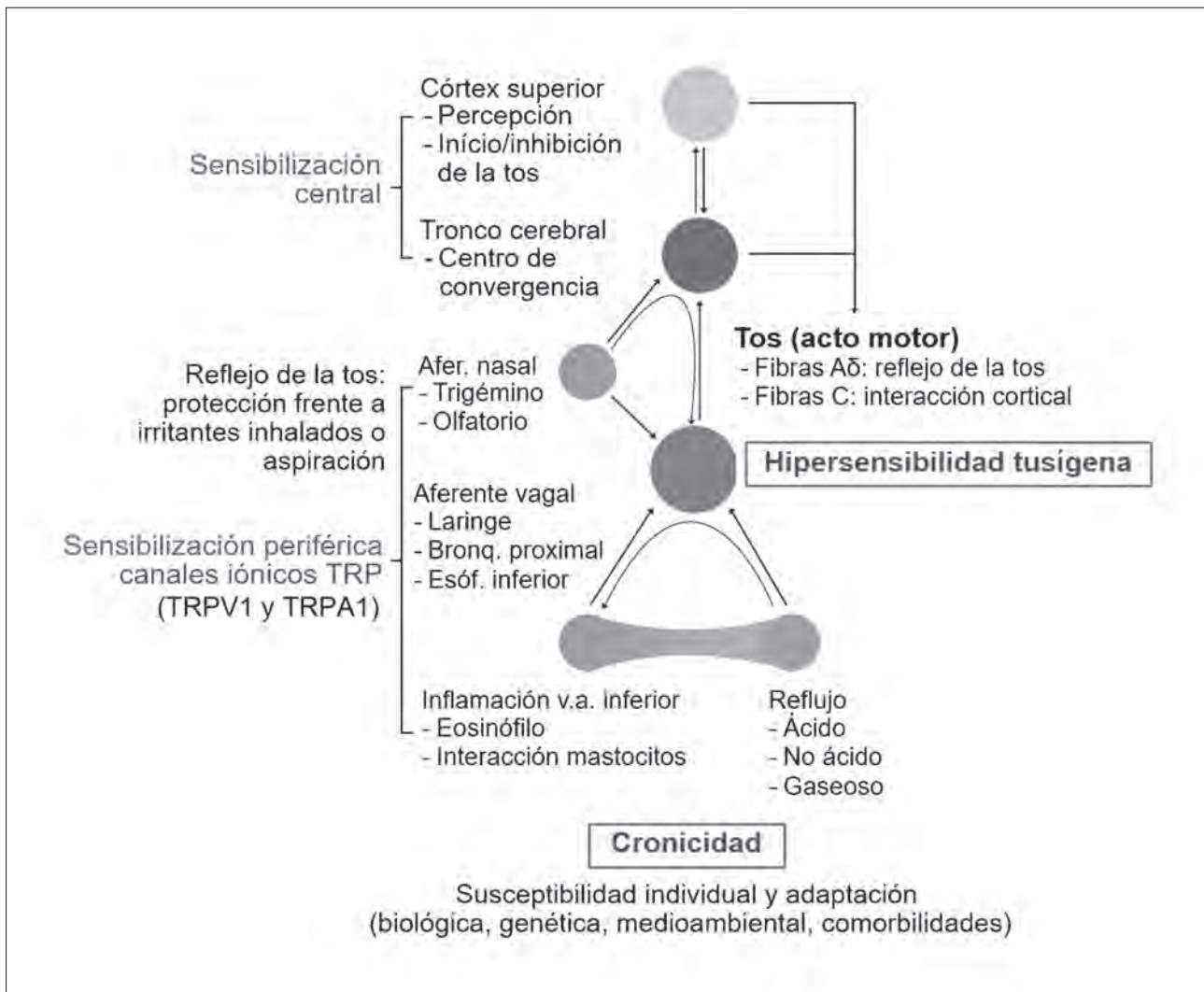


Figura 3. Esquema sobre el desarrollo de la hipersensibilidad tusígena crónica. El hecho capital de este síndrome radicaría en la persistente regulación al alza del reflejo de la tos a nivel periférico y central e iniciada con la sensibilización de los receptores vaniloideos sensibles a la capsaicina, la temperatura elevada o el pH bajo (TRPV1) y los receptores de potencial transitorio A1 (TRPA1) ubicados en vía aérea. La persistencia a lo largo del tiempo vendría dada por la interacción compleja de factores genéticos, neurológicos, inmunológicos y biológicos medio-ambientales. El reflujo, la inflamación eosinofílica del tracto respiratorio, etc., actuarían como desencadenantes.

la CVRS del paciente (probablemente debido a una mejora del estado general al desaparecer la clínica digestiva) tiende a atenuar el número de exacerbaciones y ocasiona pequeños aumentos de la función pulmonar, estadísticamente significativos pero de dudoso significado clínico; f) si un paciente con asma y ERGE graves mantiene las manifestaciones esofágicas a pesar del tratamiento médico correcto, habrá que contemplar la cirugía (funduplicatura de Nissen o terapias laparoscópicas); y g) a la luz de los datos confirmados, la recomendación de aplicar un tratamiento

empírico con IBPs en el asma mal controlada (propuesta todavía por unas cuantas normativas), incluso en ausencia de síntomas de ERGE, no tiene un fundamento claro y debería ser revisada. Trabajos recientes señalan además que la administración del IBP lansoprazol empeora el control de la enfermedad asmática en niños portadores de determinados polimorfismos del gen CYP2C19 implicado en la metabolización de dicho fármaco, al favorecer las infecciones virales del tracto respiratorio²⁵. Asimismo, un meta-análisis sobre 26 estudios ha subrayado que el uso

de IBPs, con independencia de la dosis y la edad del sujeto, se asocia con 1,5 más de riesgo de neumonía adquirida en la comunidad; el riesgo se acrecienta con el primer mes de tratamiento (*odds ratio*: 2,10; intervalo de confianza al 95%: 1,39-3,16) y vendría motivado por la microaspiración de una flora gástrica alterada tras los cambios del pH inducidos por el fármaco²⁶.

Un último escenario, todavía poco analizado, sugiere la hipótesis de factores causales comunes al asma y a la ERGE. Astarita *et al.* han revisado con profundidad esta cuestión, destacando 4 hechos fundamentales²⁷: a) la combinación de síntomas sugestivos de reflujo gastroesofágico, hiperrespuesta bronquial "sintomática" y síndrome del intestino irritable (SII) en la población general es, según estudios, sorprendentemente alta; b) el número de sujetos con hiperrespuesta bronquial entre los pacientes con SII resulta también elevado; c) la prevalencia de asma en los individuos con SII no es nada despreciable; y d) los enfermos diagnosticados de SII a menudo tienen al mismo tiempo una clínica compatible con ERGE. Estas observaciones podrían quizás justificarse si existiera de base una alteración no filiada de la musculatura lisa bronquial y gastrointestinal (o una anomalía neuromuscular) o tal vez una causa común a síntomas respiratorios y gastrointestinales (¿alergia alimentaria?) y en el que acaso estaría implicada una inflamación neurogénica²⁷.

ERGE en EPOC

También la coexistencia de ERGE en la EPOC está incrementada, sobre todo en mujeres^{28,29,30}. La prevalencia oscila entre el 17 y el 54% (diagnóstico de ERGE basado en síntomas) y el 19 y el 78% (diagnóstico de ERGE utilizando pH-metría esofágica)²⁹. La poca concreción de esas cifras refleja con toda probabilidad diferencias en las cohortes analizadas, en los criterios empleados para etiquetar EPOC o la aplicación de pruebas sin tantear la toma o no de IBPs²⁹. De todos modos, la detección de reflujo asintomático en el 20-74% de los EPOCs enfatiza la importancia de la confirmación objetiva de ERGE ante cualquier duda y al igual que ocurre en el asma, el reflujo, ya sea ácido o no ácido, puede ser proximal, distal o mixto²⁹. La combinación ERGE-EPOC constituye un factor de riesgo para exacerbaciones graves que requieren atención

hospitalaria y/o ventilación asistida ingreso en cuidados intensivos^{30,31}, y aunque trabajos iniciales indicaban que los IBPs reducían la intensidad de las agudizaciones, estudios prospectivos posteriores no lo han confirmado³².

ERGE y SAOS

El catálogo de problemas digestivos detectados en los individuos con trastornos del sueño es amplio y abarca al úlcus péptico, el SII, el cáncer colorrectal, la dispepsia funcional, algunos trastornos hepáticos y, por supuesto, la ERGE: más de la mitad de los sujetos con SAOS presentan dicha comorbilidad, indistintamente de su clínica respiratoria o digestiva³³. La visión clásica argumenta que tal combinación es fruto del incremento de la presión negativa intratorácica y transdiafragmática (coincidiendo con el episodio apnéico) y la deficiencia acompañante del EII³⁴. Existen dudas formales de que eso ocurra siempre así, dada la activación de mecanismos compensadores³⁵. El reflujo, a la vez, favorecería la apnea al generar alteraciones en la actividad neuromuscular faríngea o laríngea, existiendo un retraso del aclaramiento ácido nocturno secundario a la supresión de los sistemas normales de aclaramiento esofágico (salivación y peristaltismo esofágico) (figura 4)³³. No obstante, y para no pocos autores, lo nuclear radicaría en la existencia de factores comunes a los dos procesos (ERGE y SAOS) y responsables en último extremo de la génesis de ambos, siendo la obesidad un *link clave*^{33,36,37}.

Lo que sí parece cierto es que el tratamiento completo de la ERGE reduce la intensidad de los síntomas del SAOS, y lo contrario: que el empleo de CPAP en estos pacientes disminuye la ERGE^{38,39,40,41,42}.

ERGE y FPI

Los análisis pH-métricos han demostrado hasta cuanto resulta común el reflujo patológico proximal (30-71%) o distal (67-88%) en la FPI^{43,44} (superando de largo los guarismos observados con otras patologías intersticiales) y lo que resta por aclarar es cuál hace qué. Cabría pensar que la ERGE no es más que el producto de las anomalías mecánicas provocadas por la fibrosis (alteraciones en la distensibilidad del tejido pulmonar, distorsión de la



Figura 4. Factores que intervienen en la bidireccionalidad de las interacciones entre trastornos del sueño y enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE).

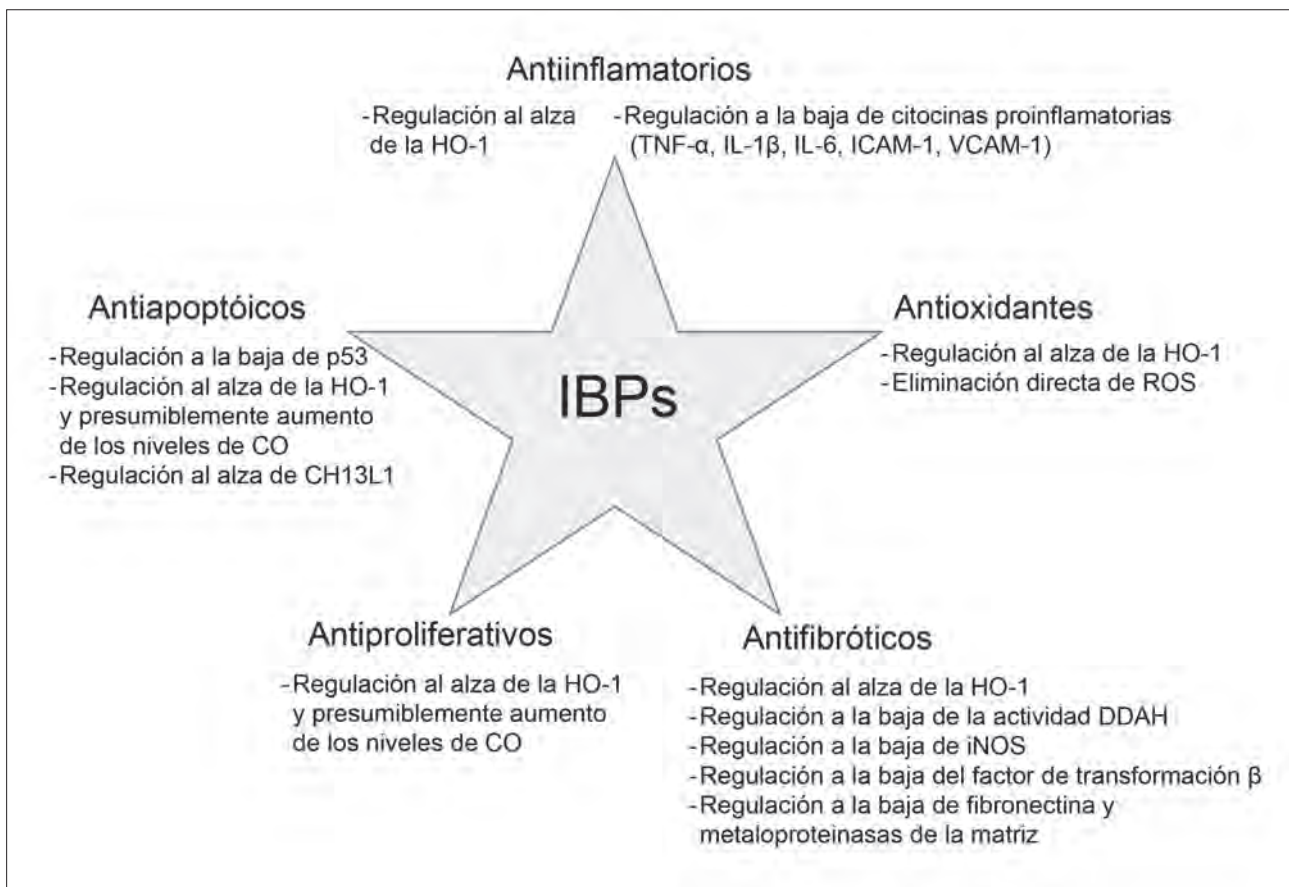


Figura 5. Efectos pleotrópicos de los inhibidores de la bomba de protones (IBPs). HO-1: hemo-oxigenasa 1 inducible por el estrés; TNF- α : factor de necrosis tumoral α ; IL: interleucina; ICAM-1: molécula de adhesión intercelular 1; VCAM-1: molécula de adhesión vascular 1; ROS: especies reactivas de oxígeno; CH13L1: quitinasa 3 *like* 1; iNOS: óxido nítrico sintasa inducible; DDAH: dimetilarginina dimetilaminohidrolasa.

anatomía mediastínica...) y el debilitamiento subsiguiente del EEI^{45,46}. Pero el tema alcanza un mayor calado. Los modelos animales coinciden al cotejar que el fluido gástrico acompañado de sales biliares y pepsina, ocasionan sobre el parénquima pulmonar una activación de citocinas implicadas en la inflamación y la cascada profibrótica, de manera que es posible que las microaspiraciones repetidas causen una reacción equivalente al alcanzar la vía aérea^{45,46}. En humanos se han descrito variantes anatomopatológicas de fibrosis intersticial bronquiocéntricas ligadas particularmente con la ERGE⁴⁷ y no es descartable que la enfermedad esofágica esté cooperando en exacerbaciones de la FPI⁴⁵.

El asunto final es si el tratamiento de la ERGE aporta beneficios para la FPI. Los trabajos retrospectivos (aunque no todos) apuntan en esa dirección al reseñar que los IBPs atenúan la fibrosis radiológica y el deterioro funcional en los pacientes FPI-ERGE y son un predictor independiente del tiempo de supervivencia^{44,48}. Los resultados evidentemente no son definitivos y plantean la urgencia de estudios prospectivos que diluciden la cuestión, sobre todo teniendo en mente que los IBPs son fármacos pleiotrópicos y que entre sus acciones poseen también la capacidad de modular la inflamación, el estrés oxidativo, la proliferación y supervivencia celular, actuando sobre las vías implicadas en esos procesos (figura 5)⁴⁹. Para aquellos casos en los que el tratamiento médico fracasa se ha postulado la cirugía antirreflujo, con consecuencias esperanzadoras pero no concluyentes^{44,50}.

ERGE y SBO post-trasplante

El SBO es la causa principal de rechazo crónico y muerte tras el trasplante pulmonar y son muchos los factores inmunogénicos y no inmunogénicos que propician su inducción⁵¹. Uno de ellos, no inmunogénico, es la ERGE, auspiciada aquí por complicaciones quirúrgicas (resección del vago), la medicación inmunosupresora y el deterioro de la tos y el aclaramiento mucociliar o ya existente antes de la intervención⁵². En definitiva, un 75% de los pacientes sometidos a trasplante de pulmón tienen además ERGE⁵³. Las vías por las que la ERGE y la aspiración de pepsina y ácidos biliares facilitan el SBO están todavía por definir

con exactitud⁸ pero, sean cuales sean, la corrección adecuada del reflujo (funduplicatura) frena la pérdida de función pulmonar, retrasa el desarrollo y la gravedad del SBO y aumenta la supervivencia del injerto y de los pacientes⁵².

Conclusiones

La ERGE es una patología frecuente en el mundo occidental y su coincidencia (casual o causal) con diversas enfermedades del tracto respiratorio, apuntada en pasado como algo ocasional e inesperado, está hoy bien establecida. Hay una abundante literatura dedicada a desgranar la naturaleza de tales relaciones pero, aún con todo, restan todavía muchos aspectos patogénicos y terapéuticos por dilucidar. Un buen ejemplo de lo que acabamos de decir lo encontramos en dos entidades bien distintas: la tos crónica y la FPI. ¿Cuál es el mecanismo íntimo por el que reflujo incita y perpetúa la hipersensibilidad tusígena? ¿Es una cuestión que depende de la naturaleza del material refluído? ¿Ocuparán los IBPs algún lugar real en el tratamiento de FPI? Y si nos referimos al asma o la EPOC: ¿por qué hay tantas diferencias en la prevalencia de ERGE entre las distintas series publicadas?; ¿la única razón es no haber aplicado bien los criterios diagnósticos? Habrá que estar atentos a estas y otras cuestiones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Perpiñá Tordera M, Ponce García J. Reflujo gastroesofágico y asma en el adulto. En: Perpiñá M, Ponce J (eds.). Neumología y gastroenterología. Puntos de encuentro. Barcelona, JR Prous 1995:153-167.
2. Laitman J, Reidenberg JS. The human aerodigestive tract and gas-troesophageal reflux: and evolutionary perspective. *Am J Med* 1997;103:2S-8S.
3. Arsuaga JL, Martínez I. La especie elegida. Madrid, Ediciones Temas de Hoy, 1998.
4. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R; Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1900-20.
5. Boeckxstaens G, El-Serag HB, Smout AJPM, Kahrilas PJ. Symptomatic reflux disease: the present, the past and the future. *Gut* 2014;63:1185-1193.

6. Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, Johansson S. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2005; 54:710-717.
7. Ponce J, Vegazo O, Beltrán B, Jiménez J, Zapardiel J, Calle D, Piqué JM, Iberge Study Group. Prevalence of gastro-oesophageal reflux disease in Spain and associated factors. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:175-184.
8. Morehead RS. Gastro-oesophageal reflux disease and non-asthma lung disease. *Eur Respir Rev* 2009;18:233-243.
9. Meyer KC, Raghu G. Gastroesophageal reflux and the lung. New York, Humana Press 2012.
10. Meyer KC. Gastroesophageal reflux and lung disease. *Expert Rev Respir Med* 2015;9:383-385.
11. Pacheco Galván A, Hart SP, Morice AH. La relación entre el reflujo gas-troesofágico y las enfermedades de la vía aérea: el paradigma del reflujo a vía aérea. *Arch Bronconeumol* 2011;47:195-203.
12. Legrende C, Reen FJ, Woods DF, Mooij MJ, Adams C, O'Gara F. Bile acids repress hypoxia-inducible factor and modulate the airway immune response. *Infect Immun* 2014;82:3531-3541.
13. Mermod E. Dilatation diffuse de l'oesophage. *Rev Med Suisse Romande* 1887;7:422-424.
14. Perpiñá Tordera M. Tos crónica. En: Quirce Gancedo S, Carrillo Díaz T, Olaguibel Rivera JM (eds.). *Asma* (vol. II). Barcelona, MRA Ediciones 2005:187-202.
15. Irwin RS, Rosen MJ, Braman SS. Cough. A comprehensive review. *Arch Intern Med* 1977;137:1186-1189.
16. Chung KF. Approach to chronic cough: the neuropathic basis for cough hypersensitivity syndrome. *J Thorac Dis* 2014;6(S7):S699-S707.
17. Niimi A, Chung KF. Evidence for neuropathic processes in chronic cough. *Pulm Pharmacol Ther* 2015;35:100-104.
18. Song WJ, Chang YS, Morice AH. Changing the paradigm for cough: does "cough hypersensitivity aid our understanding? *Asia Pac Allergy* 2014;4:3-13.
19. Pacheco A, de Diego A, Domingo C, Lamas A, Gutierrez R, Naberán K, *et al.* Tos crónica. *Arch Bronconeumol* 2015;51:579-589.
20. Gibson P, Wang G, McGarvey L, Vertigan AE, Altman KW, Birring SS. Treatment of unexplained chronic cough. Chest guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016;149:27-44.
21. Havemann BD, Henderson CA, El-Serag HB. The association between gastro-oesophageal reflux disease and asthma: a systematic review. *Gut* 2007; 56:1654-64.
22. The American Lung Association Asthma Clinical Research Centers. Efficacy of esomeprazole, for treatment of poorly controlled asthma. *N Engl J Med* 2009;360:1487-1499.
23. Kiljander TO, Junghard O, Beckman O, Lind T. Effect of esomeprazole 40 mg once or twice daily on asthma: A randomized, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:1042-1048.
24. Perpiñá Tordera M. Comorbilidades y asma bronquial. En: Melero Moreno C, López Viña A (eds.). *Asma grave: evidencias y carencias*. Barcelona, Vi-guera Editores 2013:155-176.
25. Lang JE, Holbrook JT, Mougey EB, Wei CY, Wise RA, Teague WG, *et al.* Lansoprazole is associated with worsening asthma control in children with the CYP2C19 poor metabolizer phenotype. *Ann Am Thorac Soc* 2015;12: 878-885.
26. Lambert AA, Lam JO, Paik JJ, Ugarte Gil C, Drummond B, Crowell TA. Risk of community-acquired pneumonia with outpatient proton-pump inhibitor therapy: a systematic review and meta-analysis. *Plos One* 2015; doi:10.1371/ journal.pone.0128004.
27. Astarita C, Gargano D, Cutajar M, Napolitano A, Manguso F, Abbate GF. Gastroesophageal reflux disease and asthma: an intriguing dilemma. *Allergy* 2000; 55 (Supl. 61):52-55.
28. Kim J, Lee JH, Kim Y, Kim K, Oh YM, Yoo KH, *et al.* Association between chronic obstructive pulmonary disease and gastroesophageal reflux disease: a national cross-sectional cohort study. *BMC Pulm Med* 2013, 13:51.
29. Lee A, Goldstein R. Gastroesophageal reflux disease in COPD: links and risks. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015;10:1935-1949.
30. Benson VS, Müllerová H, Vestbo J, Wedzicha JA, Patel A, Hurst JR, *et al.* Associations between gastro-oesophageal reflux, its management and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2015;109: 1147-1154.
31. Tsai CL, Lin YH, Wang MT, Chien LN, Jeng C, Chian CF, *et al.* Gastro-oesophageal reflux disease increases the risk of intensive care unit admittance and mechanical ventilation use among patients with chronic obstructive pulmonary disease: a nationwide population-based cohort study. *Crit Care* 2015; 19:110.
32. Baumeler L, Papakonstantinou E, Milenkovic B, Lacoma A, Louis R, Aerts JG, *et al.* Therapy with proton-pump inhibitors for gastroesophageal reflux disease does not reduce the risk for severe exacerbations in COPD. *Respirology* 2016;21:883-890.
33. Khanijow V, Prakash P, Emsellem HA, Borum ML, Doman DB. Sleep dysfunction and gastrointestinal diseases. *Gastroenterol Hepatol* 2015;11:817-825.
34. Demeter P, Pap A. The relationship between gastroesophageal reflux disease and obstructive sleep apnea. *J Gastroenterol* 2004;39:815-820.
35. Kuribayashi S, Massey BT, Hafeezullah M, Perera L, Hussaini SQ, Tatro L, *et al.* Upper esophageal sphincter and gastroesophageal junction pressure changes act to prevent gastroesophageal and esophagopharyngeal reflux during apneic episodes in patients with obstructive sleep apnea. *Chest*. 2010;137:769-776.

36. Kahrilas PJ. Obstructive sleep apnea and reflux disease: bedfellows at best. *Chest* 2010;137:747-748.
37. Basoglu OK, Vardar R, Tasbakan MS, Ucar ZZ, Ayik S, Kose T, *et al.* Obstructive sleep apnea syndrome and gastroesophageal reflux disease: the importance of obesity and gender. *Sleep Breath* 2015;19:585-592.
38. Kerr P, Shoenuit JP, Millar T, Buckle P, Kryger MH. Nasal CPAP reduces gastroesophageal reflux in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest*. 1992; 101:1539-1544.
39. Green BT, Broughton WA, O'Connor JB. Marked improvement in nocturnal gastroesophageal reflux in a large cohort of patients with obstructive sleep apnea treated with continuous positive airway pressure. *Arch Intern Med* 2003;163:41-5.
40. Fujiwara Y, Kohata Y, Kaji M, Nebiki H, Yamasaki T, Sasaki E, *et al.* Sleep dysfunction in Japanese patients with gastroesophageal reflux disease: prevalence, risk factors, and efficacy of rabeprazole. *Digestion*. 2010;81:135-41.
41. Fujiwara Y, Habu Y, Ashida K, Kusano M, Higuchi K, Arakawa T. Sleep disturbances and refractory gastroesophageal reflux disease symptoms in patients receiving once-daily proton pump inhibitors and efficacy of twice-daily rabeprazole treatment. *Digestion* 2013;88:145-152.
42. Tamanna S, Campbell D, Warren R, Ullah MI. Effect of CPAP Therapy on symptoms of nocturnal gastroesophageal reflux among patients with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2016; pii: jc-00069-16. [Epub ahead of print].
43. Savarino E, Carbone R, Marabotto E, Furnari M, Scofienza L, Ghio M, *et al.* Gastro-oesophageal reflux and gastric aspiration in idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Eur Respir J* 2013; 42:1322-1331.
44. Wuyts W, Crestani B. Gastro-oesophageal reflux and idiopathic pulmonary fibrosis: in search of evidence. *Eur Respir J* 2016;48:623-625.
45. Fahim A, Crooks M, Hart SP. Gastroesophageal reflux and idiopathic pulmonary fibrosis: a review. *Pulm Med* 2011; doi: 10.1155/2011/634613.
46. Lee JS. The role of gastroesophageal reflux and microaspiration in idiopathic pulmonary fibrosis *Clin Pulm Med* 2014;21:81-85.
47. Kuranishi TL, Leslie KO, Ferreira RG, Coletta EAN, Storrer KM, Soares MR, *et al.* Airway-centered interstitial fibrosis: etiology, clinical findings and prognosis. *Respir Res* 2015;16:55: doi 10.1186/s12931-015-0213-7.
48. Lee JS, Collard HR, Anstrom KJ, Martínez FJ, Noth I, Roberts ST, *et al.* Anti-acid treatment and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis of data from three randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2013;1:369-376.
49. Ghebremariam YT, Cooke JP, Gerhart W, Griego C, Brower JB, Doyle E, *et al.* Pleiotropic effect of the proton pump inhibitor esomeprazole leading to suppression of lung inflammation and fibrosis. *J Transl Med* 2015;13:249; doi 10.1186/s12967-015-0614-x.
50. Raghu G, Morrow E, Collins BF, Ho LAT, Hinojosa MW, Hayes JM, *et al.* Laparoscopic anti-reflux surgery for idiopathic pulmonary fibrosis at a single centre. *Eur Respir J* 2016;48:826-832.
51. Belperio JA, Weigt SS, Fishbein MC, Lynch JP, *et al.* Chronic lung allograft rejection: mechanisms and therapy. *Proc Am Thorac Soc* 2009;6:108-121.
52. Vaquero Barrios JM, Redel Montero J, Santos Luna F. Comorbilidades con impacto pronóstico tras el trasplante pulmonar. *Arch Bronconeumol* 2014;50: 25-33.
53. D'Ovidio F, Keshavjee S. Gastroesophageal reflux and lung transplantation. *Dis Esophagus* 2006;19:315-320.