

El reflujo gastroesofágico en pacientes asmáticos: estudio de frecuencia y correlación clínica

Ramón Carmona-Sánchez,* Miguel Angel Valdovinos-Díaz,* María Teresa Facha,* Luis Aguilar,* Manuel Cachafeiro,* Carolina Flores,* Sergio Solana,* Guillermo Carrillo,** Rocío Chapela,** Mayra Mejía,** Rosario Pérez-Chavira,** Jorge Salas,**

Recepción versión modificada 27 de abril de 1999; aceptación 12 de mayo de 1999

Resumen

Se presume que la prevalencia de reflujo gastroesofágico (RGE) en pacientes asmáticos es elevada, pero la frecuencia exacta se desconoce. En México no existen estudios que determinen la asociación entre RGE y asma. Los objetivos de este estudio son determinar la frecuencia de RGE en pacientes asmáticos mexicanos y conocer su relación con la gravedad del asma.

Se estudiaron 50 pacientes con asma de inicio en la edad adulta según los criterios de los Institutos Nacionales de Salud de los E.U.A. La evaluación diagnóstica incluyó cuestionario de síntomas, espirometría, manometría, endoscopia y pH-metría esofágica de 24 horas. Veintitrés pacientes tenían asma leve (46%), 16 asma moderada (32%) y 11 asma grave (22%). Veintisiete pacientes (54%) presentaron pirosis y regurgitaciones dos o más veces por semana, se detectó RGE patológico mediante pH-metría en 37 pacientes (74%) y sólo 7 casos (14%) tuvieron esofagitis en el estudio endoscópico. La pH-metría demostró RGE patológico en 13 pacientes con asma leve (57%), en 13 con asma moderada (81%) y los 11 enfermos con asma grave (100%).

La prevalencia de RGE en pacientes asmáticos mexicanos es elevada, principalmente en aquellos con asma grave. Sugerimos incluir la pH-metría esofágica en el estudio integral del paciente asmático.

Palabras clave: reflujo gastroesofágico, asma, prevalencia, diagnóstico, esofagitis

Summary

The prevalence of gastroesophageal reflux (GER) in asthmatic patients is elevated, but the exact frequency remains unknown. The relationship between GER and asthma has not been investigated in Mexico. The objective of this study is to know the frequency of GER in Mexican asthmatic patients and the possible relationship with the severity of asthma.

Fifty patients with adult-onset asthma were studied. All of them fulfill the diagnostic criteria of the National Institutes of Health, U.S. The evaluation included a symptoms questionnaire, spirometry, esophageal manometry, 24-h esophageal pH-recording, and an upper gastrointestinal endoscopy. Twenty-three patients had mild asthma (46%), 16 moderate (32%) and 11 had severe asthma (22%). Twenty-seven (54%) reported heartburn and regurgitation at least twice a week. The esophageal pH-recording showed pathologic GER in 37 subjects (74%) and endoscopic esophagitis was found in 7 cases (14%). The pH-recording showed pathologic GER in 13 patients with mild asthma (57%), in 13 with moderate asthma (81%) and in all patients with severe asthma (100%).

The frequency of GER in Mexican asthmatic patients is high and increases proportionately with the severity of asthma. This factor must be considered in the integral evaluation of these patients.

Key words: gastroesophageal reflux, asthma, prevalence, diagnosis, esophagitis

* Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de la Nutrición. México, D.F.

** Clínica de Asma, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. México, D.F.

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Miguel Angel Valdovinos-Díaz. Laboratorio de Motilidad Gastrointestinal. Departamento de Gastroenterología. Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán. Vasco de Quiroga # 15, Col Sección XVI, Del. Tlalpan. CP 14000. México, D.F. Tel 573-12-00, Ext 2714. E-mail: mavaldo@data.net.mx.

Introducción

La asociación entre asma y reflujo gastroesofágico (RGE) es bien conocida.¹ Se sabe que el RGE puede inducir o exacerbar las crisis asmáticas y que algunos de estos enfermos mejoran los síntomas respiratorios con un adecuado tratamiento antirreflujo.² Se han postulado dos posibles mecanismos por los cuales el RGE puede producir asma: broncoconstricción inducida por un arco vagal reflejo y microaspiración del material refluído.^{2,3}

La frecuencia de RGE en asmáticos varía del 33 al 90%.³ Esta amplia diferencia se explica, principalmente, por los distintos criterios utilizados para definir su presencia. Algunos estudios en México hacen suponer que la prevalencia del asma bronquial varía entre el 5% y el 10% de la población general,⁴ pero aún desconocemos la frecuencia del RGE y la asociación de ambas enfermedades en pacientes mexicanos. Se han informado diferencias raciales en la frecuencia del RGE y sus complicaciones,^{5,6} por lo que los resultados de estudios realizados en otras poblaciones no son directamente aplicables a la nuestra.

La frecuencia de RGE con relación a la gravedad del asma bronquial no ha sido establecida, lo que pudiera ser de utilidad para identificar grupos de enfermos con mayor probabilidad de presentar dicha asociación.

Los objetivos del presente estudio son: 1) determinar la frecuencia de RGE en pacientes asmáticos mexicanos utilizando diferentes métodos para su detección, y 2) conocer la frecuencia del RGE con relación a la gravedad del asma.

Material y métodos

Todos los pacientes asmáticos atendidos consecutivamente en la clínica de asma del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) entre febrero de 1997 y febrero de 1998 fueron invitados a participar en el estudio. La presencia o ausencia de síntomas gastrointestinales no fue criterio de selección. Se incluyeron sujetos con asma de inicio en edad adulta, que cumplieron con los criterios de los Institutos Nacionales de Salud de los E.U.A. (NIH) para diagnóstico de la enfermedad.⁷ Se excluyeron aquellos con antecedente de

cirugía esofágica o gástrica, fumadores activos y quienes recibían tratamiento con nitratos, inhibidores de la acidez gástrica o antagonistas de los canales de calcio. El estudio fue aprobado por los Comités de Investigación Biomédica en Humanos de las instituciones participantes y cada paciente otorgó consentimiento por escrito.

Todos los participantes fueron evaluados mediante un cuestionario de síntomas respiratorios, espirometría y videoendoscopia del aparato digestivo proximal en el INER, y posteriormente fueron enviados al Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán" (INNSZ) para la aplicación de un cuestionario de síntomas gastrointestinales para conocer la presencia, frecuencia e intensidad de las pirosis y regurgitaciones manometría esofágica y determinación del pH intraesofágico durante 24 h (pH-metría). Cada prueba diagnóstica fue realizada por un mismo investigador quien a su vez desconocía los resultados de los otros estudios. Se estudiaron 54 enfermos pero 4 fueron eliminados: uno por problemas técnicos con el registro de pH-metría y 3 por no aceptar la realización de endoscopia ó pH-metría.

Síntomas de RGE y gravedad de asma

Se definió RGE sintomático como la presencia de pirosis y regurgitaciones al menos 2 veces por semana durante los últimos 3 meses.⁸ Se definieron como síntomas ocasionales a la presencia de pirosis o regurgitaciones menos de 2 veces por semana. La gravedad del asma bronquial se definió como leve, moderada o grave de acuerdo a los criterios utilizados en el INER que a su vez han sido modificados de los NIH^{4,7} (Cuadro I)

Manometría esofágica

Con el fin de colocar correctamente el sensor de pH tomando como referencia el borde superior del esfínter esofágico inferior (EEI), se realizó manometría esofágica mediante la técnica convencional de extracción por etapas⁹ con un catéter de estado sólido (Kenigsberg Instr. Pasadena, CA). Los fármacos utilizados para el control del asma bronquial fueron suspendidos 24 horas antes de la prueba.

Cuadro I. Criterios de Gravedad INER* Modificados del Programa Nacional de Educación en Asma. NIH. USA.

Gravedad	Frecuencia de síntomas	Frecuencia síntomas nocturnos	FEV 1 esperado	Tratamiento	Crisis
Leve	<6/semana	>2/mes	<80%	BD<2/sem	No
Moderada	diarios	>1/semana	60-80%	BD diario	<3/año
Grave	continuos	frecuentes	<60%	PDN ocasional BD y PDN diariamente	>3/año

* Modificado de referencia 4.

FEV 1= fracción espirada al primer segundo, BD= broncodilatadores, PDN= prednisona.

pH-metría

Se registró el pH intraesofágico en forma ambulatoria durante 24 horas mediante un catéter de antimonio monocristalino de un sensor (Zinetics Medical, SLC, Utah) colocado 5 centímetros por arriba del EEI. Con este método se definió RGE fisiológico como la presencia de pH menor de 4 en menos del 4% del tiempo total de registro y RGE patológico como pH menor 4 en más del 4% del tiempo total de registro (Figura 1).

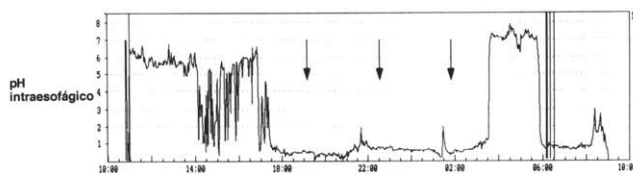


Figura 1. Ejemplo de RGE patológico demostrado por pH-metría de 24 horas. Las flechas señalan el periodo más prolongado de exposición al ácido (602 minutos). El paciente mantuvo el pH intraesofágico por debajo de 4 durante 64% del tiempo total de registro (normal <4% y la puntuación de Johnson-DeMeester fue de 226.5 (normal <14.7).

Endoscopia

La endoscopia se practicó con un video-gastroscoPIO Olympus GIF-130 (Olympus America Inc. Melville, NY) bajo anestesia local de la hipofaringe y sedación endovenosa con midazolam. La esofagitis fue valorada de acuerdo a la clasificación modificada de Savary-Miller (10): grado 0, mucosa normal; grado 1, erosiones simples o múltiples en un solo

pliegue; grado II, erosiones múltiples que afectan varios pliegues; grado III, erosiones múltiples circunferenciales; grado IV, úlcera, estenosis o acortamiento esofágico y grado V, epitelio de Barrett.

Análisis estadístico

Los datos fueron capturados y analizados con el programa StatView (BrainPower, Inc. Calabasas, CA). Los datos descriptivos fueron expresados mediante porcentajes, promedios y rangos. Se utilizó la prueba exacta de Fisher cuando se consideró necesario.

Resultados

Se incluyeron 50 pacientes en el análisis final (44 mujeres), con edad promedio de 43 años (rango 19 a 73). Treinta y nueve (78%) recibían agonistas beta-adrenérgicos, xantinas o ambos al momento del estudio, mientras que 11 (22%) no recibían broncodilatadores como parte del tratamiento. De acuerdo a los criterios del INER, 23 pacientes tenían asma leve (46%), 16 asma moderada (32%) y 11 asma grave (22%).

Veintisiete pacientes (54%) tuvieron RGE sintomático, 16 (32%) refirieron presentar sólo síntomas ocasionales y 7 (14%) eran asintomáticos. La pH-metría documentó RGE patológico en 37 pacientes (74%) y fisiológico en 13 (26%). Se encontró daño en la mucosa esofágica por endoscopia en siete casos (14%): 4 con esofagitis grado 1; 2 con esofagitis grado II y un paciente con esofagitis grado V.

La pH-metría detectó RGE patológico en 22 de los 27 pacientes (81 %) con RGE sintomático y mostró RGE fisiológico en los 5 restantes (19%). La pH-metría también demostró RGE patológico en 15 enfermos (94%) con síntomas ocasionales y en uno de los sujetos asintomáticos (14%)

Los fármacos utilizados en el tratamiento del asma bronquial no influyeron en la frecuencia de reflujo. La pH-metría mostró RGE patológico en 28 de 39 (72%) pacientes tratados con broncodilatadores y en 9 de 11 (81%) que no recibían estas drogas, sin diferencia estadísticamente significativa ($p=0.5$).

La pH-metría demostró RGE patológico en un mayor número de enfermos a mayor gravedad del asma bronquial (Figura 2): en trece de 23 pacientes con asma leve, en 13 de 16 con asma moderada y en todos los enfermos con asma grave.

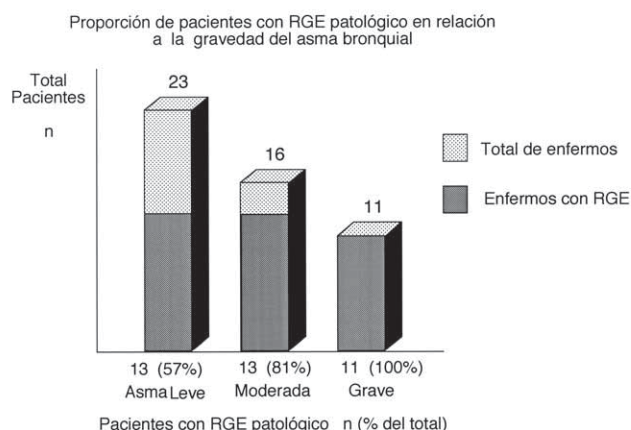


Figura 2. Proporción de pacientes con RGE patológico de acuerdo a la gravedad del asma bronquial. A mayor gravedad del asma se observa mayor frecuencia de RGE.

Discusión

Este estudio demuestra que el RGE es un padecimiento frecuente en asmáticos mexicanos y que tal frecuencia se incrementa conforme aumenta la gravedad del asma bronquial.

El RGE puede producir broncoconstricción refleja como resultado de la exposición del esófago al ácido ya que este órgano comparte inervación vagal con el árbol bronquial.^{2,3} La aspiración del

material refluído también puede desencadenar broncoconstricción.^{2,3} Sin embargo, también el asma puede favorecer la presencia de RGE al alterar el funcionamiento del EEI mediante la disfunción diafragmática por atrapamiento de aire, el aumento en el gradiente de presión toraco-abdominal y el efecto farmacológico de los broncodilatadores sobre el EEI.²

El RGE es una de las causas más comunes de enfermedad crónica en la actualidad. Aunque los episodios de RGE ocurren de manera normal en el humano, 44% de los adultos en los Estados Unidos de Norteamérica presentan pirosis al menos un vez al mes y 100% tienen síntomas diariamente.¹¹ Más del 60% de los pacientes con síntomas típicos de RGE no tienen lesiones en la mucosa esofágica.¹² En México desconocemos la frecuencia de RGE en población general y en asmáticos. En otros países, diversos estudios han encontrado que la frecuencia de RGE en asmáticos es alta y varía del 47 al 64% en niños y 33 al 90% en adultos.³ Esta amplia diferencia se explica, principalmente, por los distintos criterios utilizados para definir RGE. Por esta razón, decidimos establecer su presencia con base en tres parámetros fundamentales: síntomas típicos (pirosis y regurgitaciones), daño tisular (esofagitis por endoscopia) y exposición esofágica anormal al ácido mediante pH-metría que es el estándar diagnóstico ideal.^{9,13} Sin embargo, la verdadera prevalencia es difícil de determinar ya que varios estudios se han llevado a cabo en poblaciones muy seleccionadas o en sujetos con sintomatología del aparato digestivo que obtienen una ganancia secundaria al someterse a estudios invasivos.

Nosotros tratamos de disminuir este sesgo de selección evitando la inclusión de pacientes de acuerdo a la presencia o ausencia de estos síntomas, de hecho, el 14% de los enfermos que incluimos eran asintomáticos. A pesar de sus limitaciones, los estudios que han intentado determinar la frecuencia de RGE en asmáticos han informado resultados similares y el nuestro no es la excepción. Nosotros encontramos una frecuencia de RGE similar a la observada en otras investigaciones que utilizaron diferentes métodos diagnósticos en forma independiente.^{2,3} Es importante resaltar la mala correlación existente entre la presencia de síntomas típicos de reflujo y la exposición anormal

al ácido, así como la poca utilidad que tiene la endoscopia para determinar la posible asociación entre asma y RGE en este grupo de enfermos.

Se sabe que los broncodilatadores son capaces de reducir la presión del EEI que podría inducir reflujo en consecuencia. Estudios recientes han informado que los pacientes asmáticos tienen piro-sis, mayor número de episodios de RGE y reflujo patológico por pH-metría independientemente del uso de broncodilatadores.¹⁴⁻¹⁷ En nuestro estudio no hubo diferencia en la frecuencia de RGE patológico entre los pacientes tratados y no tratados con broncodilatadores.

Nosotros encontramos RGE patológico en tres de cada cuatro asmáticos estudiados. Esta frecuencia por sí sola es elevada, pero necesitamos realizar estudios epidemiológicos en población mexicana, tanto en sujetos asmáticos como en población general, para poder comparar y apreciar la magnitud real del problema.

Finalmente, nuestros resultados muestran una relación directa entre la frecuencia de RGE y la gravedad del asma bronquial. Esto apoya el concepto de que la presencia de asma de difícil control debe alertar al médico sobre la posible presencia de factores agravantes.¹⁸ La investigación de RGE en este grupo de pacientes es de vital importancia.

Concluimos que existe una elevada frecuencia de RGE en asmáticos mexicanos, principalmente entre aquellos con asma grave, por lo que es necesario incluir a la pH-metría esofágica en la evaluación integral de estos enfermos.

Referencias

1. **Barish CF, Wu WC, Castell DO.** Respiratory complications of gastroesophageal reflux. *Arch Intern Med* 1985;145: 1882-1887.
2. **Simpson WG.** Gastroesophageal reflux disease and asthma. *Arch Intern Med* 1995;155:798-803.
3. **Sontag SJ.** Gastroesophageal reflux and asthma. *Am J Med* 1997;103 (Suppl SA):84S - 90S.
4. **Vargas MH, Sienra-Monge JJ, Salas J.** Diagnóstico y tratamiento del asma *Rev Inst Nal Enf Resp Méx* 1994;7:53-66.
5. **Spechler SJ.** Epidemiology and natural history of gastro-oesophageal reflux disease. *Digestion* 1992; 51 (Suppl 1):24-29.
6. **Crooks GW, Lichtenstein GR.** Clinical implications of Barrett's esophagus. *Arch Intern Med* 1996;156:2174-2180.
7. **Expert Panel Report 2.** Guidelines for the diagnosis and management of asthma. National Asthma Education and Prevention Program. National Institutes of Health. <http://www.nhlbi.nih.gov/nhlbi/lung/asthma/prof/asthgdln.htm>
8. **Klauser AG, Schindlbeck NE, Muller-Lissner SA.** Symptoms in gastro-oesophageal reflux disease. *Lancet* 1990;335:205-208.
9. **Dent J, Holloway RH.** Esophageal motility and reflux testing. *Gastroenterol Clin North Am* 1996;25:51-77.
10. **Ollyo JB, Lang F, Fontollet C, Monnier P.** Savary-Miller's new endoscopic grading of reflux-oesophagitis: a simple, reproducible, logical, complete and useful classification. *Gastroenterology* 1990;98:A 100.
11. **Rai AM, Orlando RC.** Gastroesophageal reflux disease. *Current Op Gastroenterol* 1998;14:329-333.
12. **Dent J.** Gastro-oesophageal reflux disease. *Digestion* 1998;59:433-445.
13. American Gastroenterological Association Medical Position Statement. Guidelines on the use of esophageal pH recording. *Gastroenterology* 1996;110:1981.
14. **O'Connell S, Sontag SJ, Miller T, Kurucar C, Brand L, Reid S.** Asthmatics have a high prevalence of reflux symptoms regardless of the use of bronchodilators. *Gastroenterology* 1990;98 (Suppl 2):A97.
15. **Sontag SJ, O'Connell S, Khandelwal B, Miller T, Nemchausky B, Schnell TG, et al.** Most asthmatics have gastroesophageal reflux with or without bronchodilator therapy. *Gastroenterology* 1990;99:613-620.
16. **Milchaud MC, Ledu T, Proulx F.** Effect of salbutamol on gastroesophageal reflux in healthy volunteers and patients with reflux. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87:762-7.
17. **Sontag SJ, Schnell TJ, Miller TO, Khandelwal S, O'Connell S, Chejfec G, et al.** Prevalence of oesophagitis in asthmatics. *Gut* 1992;33:872-876.
18. **Patel AM, Axen DM, Bartling SL, Guarderas JC.** Practical considerations for managing asthma in adults. *Mayo Clin Proc* 1997;72:749-756.

