

Fisiopatología de la enfermedad por reflujo gastroesofágico

Josealberto S. Arenas-Martínez 

Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, México

Resumen

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) es un trastorno digestivo común cuya fisiopatología involucra múltiples factores anatómicos, funcionales, sensoriales y neuropsicológicos. En este artículo se revisan de manera crítica y actualizada los mecanismos clave implicados en el desarrollo de la ERGE. Se destacan las relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior, que son el principal mecanismo de reflujo en los sujetos sin hernia hiatal, así como las alteraciones anatómicas de la unión esofagogastrica, como la hernia hiatal, que comprometen la barrera antirreflujo. Se analizan también los defectos en el aclaramiento ácido esofágico y en la integridad de la mucosa, que permiten la exposición sostenida al contenido gástrico y favorecen la sensibilización esofágica. Asimismo, se exploran las interacciones del eje intestino-cerebro, especialmente en pacientes con síntomas refractarios, destacando el papel de la ansiedad, la depresión y la hipervigilancia. Por último, se revisa la evidencia emergente sobre el papel de la microbiota esofágica en la inflamación crónica y en la evolución a esófago de Barrett. Esta revisión integra hallazgos recientes de estudios fisiológicos, manométricos y moleculares, proponiendo una visión multifactorial y dinámica de la fisiopatología de la ERGE. El conocimiento detallado de estos mecanismos es clave para el abordaje clínico individualizado y para el desarrollo de futuras estrategias terapéuticas.

Palabras clave: Enfermedad por reflujo gastroesofágico. Relajación del esfínter esofágico inferior. Hernia hiatal. Hipersensibilidad esofágica. Eje intestino-cerebro. Microbiota esofágica.

Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease

Abstract

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is a prevalent digestive disorder whose pathophysiology involves multiple anatomical, functional, sensory, and neuropsychological factors. This article provides a critical and updated review of the main mechanisms involved in GERD development. It highlights transient lower esophageal sphincter relaxations as the predominant reflux mechanism in patients without hiatal hernia, and also addresses anatomical disruption of the esophagogastric junction, particularly hiatal hernia, as a major contributor to antireflux barrier dysfunction. Esophageal acid clearance impairment and loss of mucosal integrity are discussed as additional contributors to prolonged reflux exposure and esophageal hypersensitivity. Likewise, the interactions of the gut-brain axis are explored, especially in patients with refractory symptoms, highlighting the role of anxiety, depression, and hypervigilance. Furthermore, emerging evidence regarding the esophageal microbiota and its contribution to chronic inflammation and Barrett's esophagus is reviewed. This integrative review incorporates recent data from physiological, manometric, and molecular studies, offering a multifactorial and dynamic view of GERD pathophysiology. A thorough understanding of these mechanisms is essential to develop individualized clinical approaches and novel therapeutic strategies.

Keywords: Gastroesophageal reflux disease. Lower esophageal sphincter relaxation. Hiatal hernia. Esophageal hypersensitivity. Gut-brain axis. Esophageal microbiota.

Correspondencia:

Josealberto S. Arenas-Martínez
E-mail: arenas2113@gmail.com

Fecha de recepción: 15-06-2025

Fecha de aceptación: 25-08-2025

DOI: 10.24875/CGM.25000013

Disponible en línea: 10-12-2025

Clín. Gastroenterol. Méx. 2025;1(3):213-221

www.clinicaspertmaner.org

Introducción

La fisiopatología de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) es compleja y multifactorial. A diferencia del concepto tradicional que atribuía la enfermedad a una hipersecreción ácida, en la actualidad se reconoce que el desarrollo de ERGE implica un desequilibrio dinámico entre factores agresores —como la acidez del contenido gástrico, la frecuencia de los eventos de reflujo y la sensibilidad esofágica— y mecanismos de defensa —como la integridad de la barrera antirreflujo, el aclaramiento ácido y la resistencia de la mucosa esofágica^{1,2}.

Diversos elementos anatómicos y funcionales participan en la génesis del reflujo patológico. Entre ellos, las relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior (EEI) constituyen el mecanismo más común en individuos sin alteraciones anatómicas evidentes. Por otro lado, la presencia de una hernia hiatal representa una alteración anatómica que debilita la eficacia de la barrera antirreflujo y facilita la migración del contenido gástrico hacia el esófago³⁻⁶.

Además de estos componentes estructurales y funcionales, se ha reconocido el papel fundamental de la hipersensibilidad esofágica y de la alteración del eje intestino-cerebro en la generación y la percepción de los síntomas. Factores psicológicos como la ansiedad, la depresión y la hipervigilancia sensorial pueden amplificar la respuesta sintomática a estímulos menores, e incluso generar síntomas en ausencia de exposición ácida anormal^{7,8}.

En años recientes se ha propuesto un nuevo actor fisiopatológico: la microbiota esofágica. Los cambios cualitativos en la población microbiana del esófago podrían influir en la inflamación mucosa, la permeabilidad epitelial y la progresión hacia lesiones premalignas. Aunque su papel exacto aún no está completamente elucidado, constituye una línea emergente de investigación con importantes implicaciones clínicas y terapéuticas⁹.

El objetivo de este artículo es revisar de manera estructurada y crítica los principales mecanismos fisiopatológicos implicados en la ERGE, integrando evidencia reciente sobre aspectos anatómicos, neurofuncionales y microbianos. Una comprensión integral de estos factores es esencial para optimizar el abordaje diagnóstico y terapéutico de los pacientes con esta enfermedad.

Método

Este artículo constituye una revisión narrativa basada en la literatura científica publicada sobre los

mecanismos fisiopatológicos de la ERGE. Se realizó una búsqueda estructurada en la base de datos PubMed utilizando los descriptores MeSH “Gastroesophageal Reflux”, “Lower Esophageal Sphincter”, “Hiatal Hernia”, “Esophageal Motility Disorders”, “Esophageal Sensitivity”, “Gut-Brain Axis” y “Esophageal Microbiome”. Se seleccionaron artículos publicados entre 2015 y 2025, en inglés y español, priorizando revisiones sistemáticas, estudios fisiológicos, trabajos mecanísticos en humanos y ensayos clínicos relevantes.

Además, se integró literatura más antigua, publicada antes de 2015, que fue considerada de alto impacto histórico y conceptual en la descripción original de los mecanismos fisiopatológicos de la ERGE; se incluyeron trabajos fundacionales sobre las relajaciones transitorias del EEI, la función del diafragma crural y las primeras caracterizaciones histopatológicas de la mucosa esofágica en presencia de reflujo ácido.

La revisión se organizó en torno a cinco ejes fisiopatológicos: 1) relajaciones transitorias del EEI, 2) disfunción de la barrera antirreflujo (hernia hiatal), 3) alteraciones en los mecanismos de defensa esofágica, 4) implicaciones del eje esófago-cerebro, y 5) papel emergente de la microbiota esofágica.

Dado que este trabajo no involucró sujetos humanos ni animales, ni manejo de información sensible, no se requirió la aprobación por parte de un comité de ética ni la obtención del consentimiento informado.

El objetivo fue realizar una revisión crítica, estructurada y actualizada de la fisiopatología de la ERGE, integrando los avances recientes con conceptos clásicos, que sirva de base para una mejor comprensión clínica y el desarrollo de intervenciones terapéuticas racionales.

Resultados

Mecanismos fisiopatológicos clave de la ERGE

La fisiopatología de la ERGE se basa en un desequilibrio entre factores agresores (frecuencia y características del reflujo) y factores defensivos (barrera antirreflujo e integridad de la mucosa). Tres pilares fisiopatológicos han sido implicados en el desarrollo y la progresión de la enfermedad: las relajaciones transitorias del EEI, las alteraciones anatómicas de la barrera esofagagástrica (especialmente la hernia hiatal) y las disfunciones en los mecanismos de defensa esofágica (Tabla 1).

Tabla 1. Comparación de los mecanismos de reflujo

Mecanismo	Descripción	Frecuencia en la ERGE	Factores asociados
Relajaciones transitorias del EEI	Relajaciones prolongadas (> 10 s), no asociadas a deglución, con inhibición del diafragma crural	50-90% de los episodios	Distensión gástrica, ausencia de hernia hiatal
Relajaciones por deglución	Relajaciones breves (5-10 s) asociadas a peristalsis	5-10% de los episodios	Hernia hiatal, peristalsis ineficaz
EEI hipotenso	Presión basal < 5-10 mmHg, permite el reflujo libre o inducido por esfuerzo	Poco común, hasta 25% en esofagitis grave	Esclerodermia, miotomía, hernia hiatal

EEI: esfínter esofágico inferior; ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico.

BARRERA ANTIRREFLUJO

La defensa inicial del esófago contra el daño por ácido está conformada por la barrera antirreflujo. Esta barrera se caracteriza por ser una región anatómica compleja que engloba el EEI intrínseco, la crura del diafragma, la posición intraabdominal del EEI, los ligamentos frenoesofágicos y el ángulo de His.

El EEI abarca los 3-4 cm distales del esófago y en estado basal se encuentra tónicamente contraído¹⁰. Constituye el principal componente de la barrera antirreflujo, con la capacidad de prevenir el reflujo incluso cuando se encuentra por completo desplazado de la crura diafragmática debido a una hernia hiatal¹¹. La porción proximal del EEI se localiza normalmente entre 1.5 y 2 cm por encima de la unión escamocolumnar, mientras que el segmento distal, de aproximadamente 2 cm de longitud, se sitúa dentro de la cavidad abdominal. Los estudios anatómicos atribuyen a esta parte de la barrera antirreflujo una función similar a la de un pliegue, relacionada con las fibras musculares en honda y en ojal del cardias gástrico. Esta ubicación permite mantener la competencia gastroesofágica durante los aumentos de la presión intraabdominal.

La presión basal del EEI varía entre 10 y 30 mmHg, con una capacidad de reserva considerable, dado que solo se requiere una presión de entre 5 y 10 mmHg para evitar el reflujo gastroesofágico⁴. Esta zona de alta presión se mantiene gracias al tono intrínseco del músculo del EEI y a la actividad de neuronas colinérgicas excitatorias. La presión basal del EEI presenta variaciones diurnas significativas: es más baja después de las comidas y alcanza su punto más alto durante la noche; además, se incrementa marcadamente durante la fase III del complejo motor migratorio. También está modulada por péptidos y hormonas circulantes, alimentos (especialmente los ricos en grasa) y diversos fármacos.

El EEI se encuentra ubicado dentro del hiato diafragmático, formado por el pilar derecho del diafragma, y está anclado por los ligamentos frenoesofágicos, los cuales se insertan a nivel de la unión escamocolumnar. El hiato es un canal con forma de gota, de aproximadamente 2 cm en su eje mayor. Desde el punto de vista del desarrollo embrionario, el pilar diafragmático deriva del mesenterio dorsal del esófago y presenta una invaginación distinta de la del diafragma costal. Esta estructura se inhibe ante la distensión esofágica, durante el vómito y durante las relajaciones transitorias del EEI, pero no durante la deglución. El diafragma crural proporciona una compresión extrínseca al EEI intrínseco, contribuyendo a la presión en reposo durante la inspiración y aumentando la presión del EEI durante episodios de presión abdominal elevada, como ocurre al toser, estornudar o agacharse¹². Las contracciones del pilar crural generan incrementos rítmicos de presión sobre el EEI, del orden de 5 a 10 mmHg. Durante las inspiraciones profundas o en episodios de esfuerzo abdominal intenso, estos aumentos pueden alcanzar valores de entre 50 y 150 mmHg¹³.

La entrada oblicua del esófago al estómago genera un ángulo agudo en la cara de la curvatura mayor de la unión esofagogástrica (UEG), conocido como ángulo de His. En estudios realizados en cadáveres se ha demostrado que este ángulo produce un efecto de válvula en forma de aleta; sin embargo, su contribución específica a la competencia de la UEG permanece poco clara¹⁴.

MECANISMOS DE REFLUJO

El reflujo suele producirse por cuatro mecanismos principales: relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior, presión baja del EEI, relajación del EEI asociada a la deglución y esfuerzo durante periodos de presión disminuida del EEI (Tabla 2).

Tabla 2. Factores protectores y agresores en la enfermedad por reflujo gastroesofágico

Factores protectores	Factores agresores	Impacto en la ERGE
Barrera antirreflujo (EEI, diafragma crural, ángulo de His)	Relajaciones transitorias del EEI, hernia hiatal	Aumenta la exposición al reflujo
Aclaramiento ácido (peristalsis, saliva)	Motilidad inefectiva, hiposalia	Prolonga la exposición al ácido
Integridad de la mucosa	Dilatación de los espacios intercelulares, permeabilidad aumentada	Hipersensibilidad esofágica
Modulación del eje intestino-cerebro	Ansiedad, depresión, hipervigilancia	Amplifica la percepción de síntomas

EEI: esfínter esofágico inferior; ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico.

– Relajaciones transitorias del EEI

Constituyen el mecanismo predominante de reflujo tanto en sujetos sanos como en pacientes con ERGE, particularmente en aquellos con presiones del EEI normales y sin hernia hiatal. Estas relajaciones son episodios espontáneos, prolongados (> 10 segundos), no relacionados con la deglución, que no se acompañan de peristalsis esofágica y se asocian a inhibición activa del diafragma crural. Su estímulo fisiológico principal es la distensión del estómago proximal —especialmente del *fundus*— por alimento o gas, lo que resulta coherente con su función fisiológica como mecanismo del eructo^{3,5,6,15}.

Esta distensión activa un arco reflejo vagovagal complejo, que inicia en mecanorreceptores de las terminaciones laminares intraganglionares de aferencias vagales, proyectándose al tallo cerebral a través del núcleo del tracto solitario, hacia el núcleo motor dorsal del vago. Desde ahí, las señales se transmiten a neuronas inhibitorias localizadas en el plexo mientérico del esófago distal. Este circuito produce una respuesta motora integrada que incluye relajación del EEI, contracción de la musculatura longitudinal con acortamiento del esófago, disminución de la obstrucción en la UEG, inhibición del diafragma crural y contracción del diafragma costal¹⁶.

Los estudios con manometría de alta resolución e impedancia han demostrado que las relajaciones transitorias del EEI explican prácticamente la totalidad de los episodios de reflujo en sujetos sanos y entre el 50% y el 90% de los eventos en los pacientes con ERGE, dependiendo de la presencia de hernia hiatal y de la gravedad de la esofagitis asociada. En sujetos sanos, entre el 40% y el 60% de las relajaciones transitorias del EEI se acompañan de reflujo, mientras que en los pacientes con ERGE este porcentaje se eleva al 60-70%. Algunos factores que

podrían influir en la aparición de reflujo durante una relajación transitoria del EEI son el esfuerzo abdominal, la presencia de hernia hiatal, el grado de acortamiento esofágico y la duración del episodio de relajación.

Aunque fisiológicas en la mayoría de los casos, en la ERGE estas relajaciones se vuelven más frecuentes, prolongadas y con un grado de apertura del EEI mayor, lo que resulta en una mayor exposición del esófago al ácido gástrico, la bilis y la pepsina^{3,5,6,15}. La inhibición farmacológica de las relajaciones transitorias del EEI ha sido ampliamente estudiada. Diversos compuestos —incluidos antagonistas del receptor CCK-A, fármacos anticolinérgicos, morfina, somatostatina, inhibidores del óxido nítrico, antagonistas del receptor 5-HT₃ y agonistas del receptor GABA_B— han mostrado capacidad para reducir la frecuencia de estos eventos; sin embargo, hasta el momento no se dispone de una terapia dirigida que sea a la vez eficaz y segura para su uso clínico generalizado¹⁷.

– Relajaciones del EEI asociadas a la deglución

Aproximadamente entre el 5% y el 10% de los episodios de reflujo ocurren durante las relajaciones del EEI inducidas por la deglución. La mayoría de estos episodios se asocian a peristalsis defectuosa o incompleta. Durante una relajación del EEI inducida por la deglución, en condiciones normales, el reflujo es poco común debido a que el diafragma crural no se relaja, la duración de la relajación del EEI es relativamente breve (5 a 10 segundos) y la onda peristáltica que se aproxima actúa como barrera, impidiendo el reflujo¹⁸.

El reflujo durante las relajaciones inducidas por la deglución es más frecuente en presencia de hernia hiatal. Esto podría explicarse por una menor distensibilidad de la UEG en los pacientes con hernia,

lo que permite su apertura a presiones iguales o incluso inferiores a la presión intragástrica, facilitando así el reflujo del contenido gástrico acumulado dentro del saco herniario.

– EEI hipotenso

El reflujo gastroesofágico puede presentarse en el contexto de hipotensión del EEI, ya sea como reflujo inducido por esfuerzo o como reflujo libre. El reflujo inducido por esfuerzo ocurre cuando el EEI con una presión relativamente baja es superado por un aumento abrupto de la presión intraabdominal, como sucede al toser, hacer esfuerzos o agacharse. Este tipo de reflujo es poco probable cuando la presión del EEI es > 10 mmHg y no existe hernia hiatal¹⁹.

El reflujo libre se caracteriza por una caída del pH esofágico sin un cambio identificable en la presión intragástrica, y suele presentarse cuando la presión del EEI es < 5 mmHg. El reflujo debido a presión ausente o muy reducida del EEI es poco común; se observa típicamente en pacientes con esclerodermia en estadios avanzados y en aquellos que han sido sometidos a miotomía por acalasia. En general, ocurre en pacientes con esofagitis grave, en quienes puede representar hasta el 25% de los episodios de reflujo, y rara vez en pacientes sin esofagitis⁴.

Estos tres últimos mecanismos de reflujo se observan casi exclusivamente en presencia de hernia hiatal. Estas observaciones refuerzan el concepto de que la integridad funcional de la UEG depende tanto del EEI intrínseco como del componente esfinteriano extrínseco proporcionado por el hiato diafragmático. En esencia, el reflujo requiere dos «golpes» sobre la UEG. En los pacientes con una UEG anatómicamente normal, se necesita una inhibición simultánea del EEI y del diafragma crural para que ocurra el reflujo (es decir, a través de relajaciones transitorias del EEI). En cambio, cuando existe una hernia hiatal que compromete la función del esfínter crural, el reflujo puede producirse únicamente con la relajación del EEI, durante periodos de hipotensión esfinteriana, relajación inducida por deglución o maniobras de esfuerzo.

ALTERACIONES ANATÓMICAS: HERNIA HIATAL

La presencia de hernia hiatal no implica la presencia de ERGE, pues muchos sujetos no tienen evidencia de ERGE a pesar de padecer hernia hiatal.

Sin embargo, la hernia hiatal es la anomalía anatómica más frecuente asociada con ERGE, y es significativamente más frecuente en pacientes con esofagitis erosiva en comparación con sujetos sanos²⁰. Esta

condición implica el desplazamiento axial del EEI y del fondo gástrico hacia el mediastino, separando la superposición funcional del EEI con el diafragma crural y eliminando el ángulo de His. Como resultado, la presión de cierre en la UEG disminuye y la exposición al reflujo ácido aumenta tanto en posición supina como durante las maniobras de esfuerzo o deglución.

La gravedad del reflujo muestra una correlación directa con el tamaño de la hernia hiatal. Los pacientes con hernias > 3 cm tienen mayor riesgo de esofagitis erosiva, esófago de Barrett y complicaciones como estenosis. La hernia también contribuye a un fenómeno denominado «re-reflujo», en el cual el contenido atrapado en el saco herniario retorna repetidamente al esófago tras cada deglución, dificultando el aclaramiento esofágico²¹.

Además, las hernias grandes deterioran la capacidad del diafragma crural de ejercer su función esfinteriana extrínseca y modifican la geometría de la válvula antirretorno, que son elementos clave en la competencia de la barrera antirreflujo.

DISFUNCIÓN DE LOS MECANISMOS DE DEFENSA ESOFÁGICA

Una vez que ocurre el reflujo, la extensión del daño depende en gran medida de la eficacia de los mecanismos de defensa esofágicos, los cuales incluyen el aclaramiento ácido y la integridad de la mucosa esofágica.

Aclaramiento ácido esofágico

Este proceso tiene dos componentes: uno mecánico, mediado por la peristalsis primaria y secundaria, y otro químico, dado por la neutralización del ácido residual mediante la saliva rica en bicarbonato. En los pacientes con ERGE es habitual que la motilidad esofágica sea inefectiva, definida por contracciones peristálticas de baja amplitud (< 450 mmHg-cm/s) que contribuyen a un aclaramiento lento y prolongado. La hiposalivación, común durante el sueño y en fumadores, también retrasa la neutralización del ácido residual²²⁻²⁴.

Integridad de la mucosa

En condiciones normales, la mucosa esofágica actúa como una barrera que impide la difusión de sustancias irritantes hacia la submucosa. En la ERGE se ha observado una disminución de la impedancia esofágica basal y una dilatación de los espacios

intercelulares, que permiten la activación de terminaciones nerviosas subepiteliales incluso con exposición ácida subumbral. Estos hallazgos explican la aparición de síntomas en pacientes con reflujo no erosivo o con pH-metría normal, y refuerzan la noción de que el daño epitelial no requiere necesariamente una esofagitis evidente^{7,8,25}.

Eje esófago-cerebro

La percepción del reflujo es el resultado no solo de estímulos periféricos, sino también de su procesamiento en el sistema nervioso central (Fig. 1). En este sentido, el eje esófago-cerebro ha emergido como un componente central en la fisiopatología de la ERGE, especialmente en subgrupos con síntomas refractarios o en ausencia de correlación clínico-endoscópica⁸.

Los estudios han demostrado que los pacientes con ERGE presentan una mayor sensibilidad a estímulos mecánicos, térmicos, químicos y eléctricos aplicados al esófago, fenómeno conocido como hipersensibilidad esofágica. Esto se debe a mecanismos tanto periféricos (aumento en la densidad o en la expresión de receptores TRPV1, PAR2 o ASIC) como centrales (hipervigilancia, amplificación sensorial y disfunción de las vías antinociceptivas descendentes)²⁶.

El estrés, la ansiedad y la depresión modulan la actividad del eje esófago-cerebro, aumentando la percepción del reflujo e incluso induciendo cambios en la permeabilidad epitelial. La exposición al estrés agudo, por ejemplo, en estudios en animales se ha asociado con dilatación de los espacios intercelulares de la mucosa, lo que sugiere un vínculo directo entre lo emocional y lo fisiológico^{27,28}.

Estos mecanismos explican por qué algunos pacientes presentan síntomas graves con mínimas alteraciones estructurales, y por qué la respuesta a los inhibidores de la bomba de protones es limitada en ciertas personas. El tratamiento en estos casos puede incluir neuromoduladores, psicoterapia cognitivo-conductual o técnicas de relajación.

Microbiota esofágica

La microbiota esofágica ha sido tradicionalmente poco estudiada, pero los análisis basados en técnicas de secuenciación 16S rRNA han revelado que existe una comunidad bacteriana diversa en el esófago, cuyo perfil puede variar en distintas condiciones clínicas²⁹.

En los pacientes con ERGE y esófago de Barrett se ha observado un cambio en la composición

microbiana, con un aumento relativo de microorganismos anaerobios gramnegativos, como *Prevotella*, *Fusobacterium* y *Veillonella*, en comparación con el predominio de *Streptococcus* en los individuos sanos³⁰.

Se postula que estos cambios podrían inducir o perpetuar procesos inflamatorios a través de la activación de receptores tipo Toll, citocinas proinflamatorias y disrupción de la barrera epitelial³¹. También se ha sugerido una interacción de la microbiota alterada, la acidez intraluminal y la susceptibilidad a la metaplasia esofágica, aunque estos mecanismos aún no se comprenden por completo³².

El papel de la microbiota es un área emergente de investigación con potencial terapéutico, que abre la puerta a intervenciones futuras como el uso de probióticos, antibióticos dirigidos o moduladores del microbioma en el manejo personalizado de la ERGE.

Discusión

La fisiopatología de la ERGE representa un fenómeno complejo, dinámico y multifactorial. Si bien la secreción gástrica ácida desempeña un papel indiscutible, en las últimas décadas ha quedado claro que la mera presencia de ácido no es suficiente para explicar la diversidad clínica ni la gravedad de la enfermedad. En este artículo se han integrado los hallazgos funcionales, anatómicos, sensoriales y microbiológicos que permiten una comprensión más completa del proceso fisiopatológico.

Las relajaciones transitorias del EEI emergen como el principal mecanismo de reflujo en los individuos sin hernia hiatal. Esto se ha demostrado en estudios con manometría de alta resolución e impedancia, en los que la mayoría de los episodios de reflujo no se acompañan de hipotonía basal del EEI, sino de relajaciones transitorias del EEI repetitivas y prolongadas. Esta observación ha llevado a considerar las relajaciones transitorias del EEI, más que como una alteración patológica *per se*, como una respuesta exagerada o disfuncional frente a estímulos gástricos normales.

La hernia hiatal, por otro lado, representa un componente anatómico crítico. Su contribución a la ERGE no se limita a alterar la anatomía del EEI, pues también compromete la función del diafragma crural y la válvula antirretorno, disminuyendo la presión de cierre y aumentando la susceptibilidad al reflujo posprandial y nocturno. Estos hallazgos respaldan la intervención quirúrgica (como la funduplicatura) en los pacientes con hernia hiatal significativa y reflujo refractario.

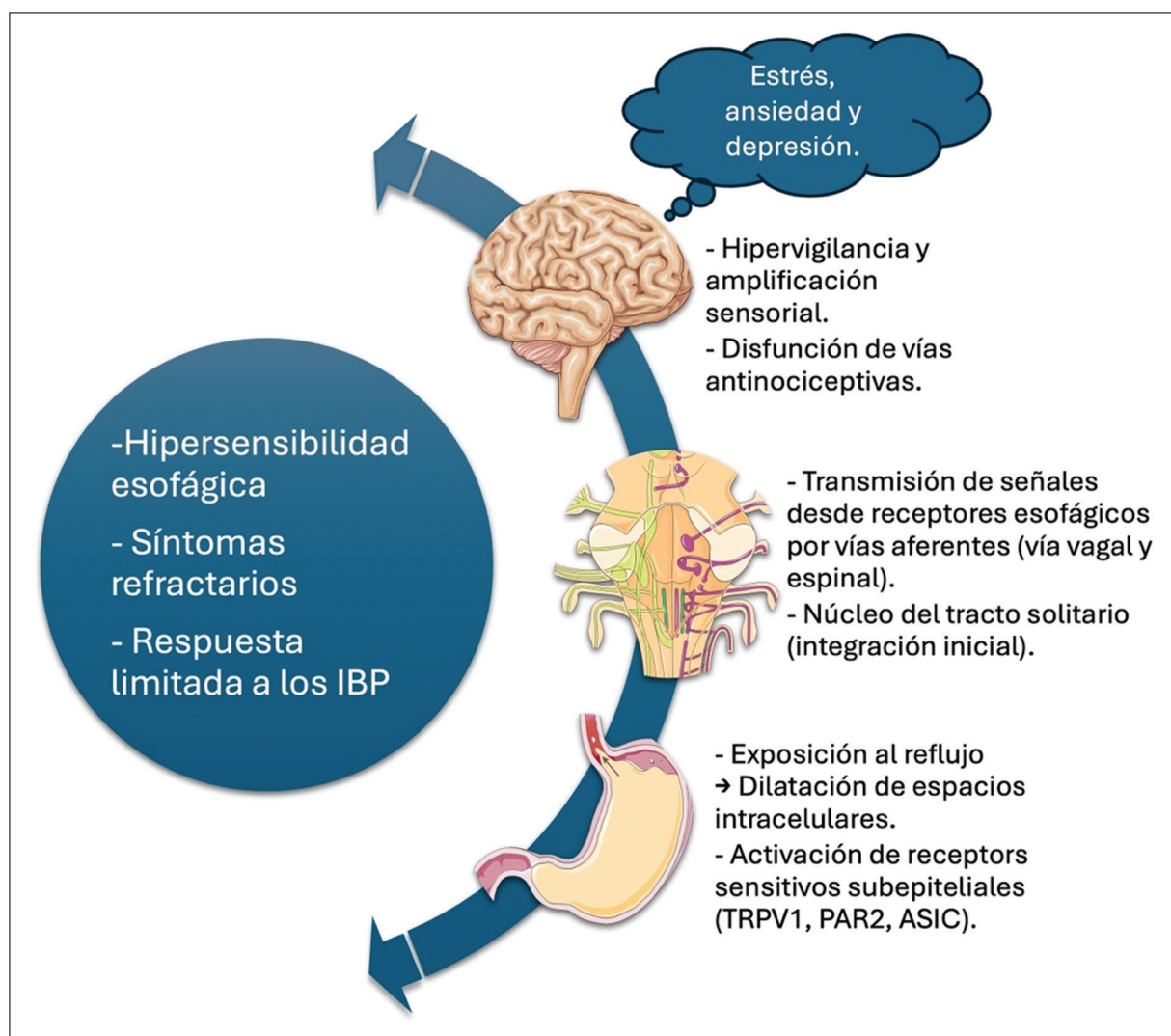


Figura 1. Interacciones del eje esófago-cerebro en la fisiopatología de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). El esquema ilustra la relación bidireccional entre el esófago y el sistema nervioso central en la percepción y la modulación de los síntomas de la ERGE. En el esófago, la exposición al reflujo provoca dilatación de los espacios intercelulares y activación de los receptores sensitivos subepiteliales (TRPV1, PAR2, ASIC), iniciando la transmisión de señales aferentes por vía vagal y espinal hacia el núcleo del tracto solitario para su integración. En el cerebro, la hipervigilancia, la amplificación sensorial y la disfunción de vías antinociceptivas contribuyen a la hipersensibilidad esofágica, mientras que el estrés, la ansiedad y la depresión modulan la percepción de los síntomas, resultando en síntomas refractarios y respuesta limitada a los inhibidores de la bomba de protones (IBP) (imagen elaborada utilizando elementos gráficos proporcionados por Servier Medical Art, bajo licencia Creative Commons Attribution 4.0 International).

En cuanto a los mecanismos de defensa esofágica, la evidencia actual destaca que la motilidad esofágica inefectiva y la hiposalivación contribuyen a la prolongación del tiempo de exposición ácida, exacerbando el daño mucoso. No obstante, el hallazgo más notable es que incluso pacientes con reflujo «fisiológico» pueden experimentar síntomas graves, debido a alteraciones en la integridad epitelial (como la dilatación de los espacios intercelulares), lo cual refuerza el concepto

de hipersensibilidad esofágica como aspecto clave en la fisiopatología del reflujo no erosivo.

El eje esófago-cerebro ha cobrado importancia como modulador crítico de la percepción del reflujo. Numerosos estudios han demostrado que factores como la ansiedad, la depresión y la hipervigilancia sensorial amplifican la experiencia sintomática, independientemente del grado de exposición ácida. Esta dimensión neuropsicológica no solo explica por qué

algunos pacientes presentan síntomas desproporcionados respecto a los hallazgos endoscópicos, sino también por qué responden mejor a los neuromoduladores que a los inhibidores de la bomba de protones.

Finalmente, el papel de la microbiota esofágica constituye una frontera emergente en la fisiopatología de la ERGE. Si bien los datos actuales aún son limitados, la evidencia preliminar sugiere que un microbioma alterado podría contribuir a la inflamación crónica, la permeabilidad epitelial y la progresión hacia esófago de Barrett. Esto introduce una nueva dimensión ecológica y terapéutica, en la que podrían incorporarse estrategias de modulación bacteriana al manejo integral de la enfermedad.

Conclusiones

La ERGE no puede entenderse exclusivamente como una alteración en la secreción gástrica ácida. Su fisiopatología refleja la interacción compleja de disfunciones anatómicas, fisiológicas, sensoriales y neuroinmunitarias.

Las relajaciones transitorias del EEI constituyen el principal mecanismo de reflujo en los pacientes sin anomalías anatómicas evidentes, mientras que la presencia de hernia hiatal desorganiza la barrera antirreflujo, exacerbando la gravedad del reflujo y su repercusión mucosa. A su vez, las alteraciones en el aclaramiento ácido y en la integridad de la mucosa explican la persistencia del daño epitelial incluso en situaciones de reflujo moderado.

El eje esófago-cerebro es una dimensión clave para comprender la variabilidad sintomática, la disociación clínico-endoscópica y la refractariedad terapéutica. La comorbilidad psiquiátrica y los mecanismos centrales de amplificación sensorial modifican la experiencia del reflujo, exigiendo enfoques diagnósticos y terapéuticos más integrales.

Finalmente, los hallazgos recientes sobre la microbiota esofágica sugieren que su composición puede influir en la inflamación, la permeabilidad epitelial y potencialmente en la carcinogénesis, abriendo nuevas perspectivas de investigación y tratamiento.

Una comprensión multidimensional de la fisiopatología de la ERGE es indispensable para una medicina de precisión. Futuras investigaciones deberán integrar biomarcadores funcionales, psicológicos y microbianos, así como validar intervenciones personalizadas más allá de la simple supresión ácida.

Financiamiento

El autor declara no haber recibido financiamiento para este estudio.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. El autor declara que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos personales de pacientes ni requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. El autor declara que no utilizó ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Referencias

1. Fuchs KH, Lee AM, Breithaupt W, Varga G, Babic B, Horgan S. Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease-which factors are important? *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2021;6:53.
2. Boeckxstaens G, El-Serag HB, Smout AJPM, Kahrilas PJ. Symptomatic reflux disease: the present, the past and the future. *Gut.* 2014;63:1185.
3. Holloway RH, Penagini R, Ireland AC. Criteria for objective definition of transient lower esophageal sphincter relaxation. *Am J Physiol.* 1995;268:G128-33.
4. Dent J, Holloway RH, Toouli J, Dodds WJ. Mechanisms of lower esophageal sphincter incompetence in patients with symptomatic gastroesophageal reflux. *Gut.* 1988;29:1020-8.
5. Mittal RK, Holloway RH, Penagini R, Blackshaw LA, Dent J. Transient lower esophageal sphincter relaxation. *Gastroenterology.* 1995;109:601-10.
6. Roman S, Holloway R, Keller J, Herbella F, Zerbib F, Xiao Y, et al. Validation of criteria for the definition of transient lower esophageal sphincter relaxations using high-resolution manometry. *Neurogastroenterol Motil.* 2017;29(2).
7. Argüero J, Sifrim D. Pathophysiology of gastro-oesophageal reflux disease: implications for diagnosis and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2024;21:282-93.
8. Weijenborg PW, Smout AJPM, Bredenoord AJ. Esophageal acid sensitivity and mucosal integrity in patients with functional heartburn. *Neurogastroenterol Motil.* 2016;28:1649-54.
9. Guan Y, Cheng H, Zhang N, Cai Y, Zhang Q, Jiang X, et al. The role of the esophageal and intestinal microbiome in gastroesophageal reflux disease: past, present, and future. *Front Immunol.* 2025;16:1558414.
10. Liebermann-Meffert D, Allgöwer M, Schmid P, Blum AL. Muscular equivalent of the lower esophageal sphincter. *Gastroenterology.* 1979;76:31-8.
11. Sloan S, Rademaker AW, Kahrilas PJ. Determinants of gastroesophageal junction incompetence: hiatal hernia, lower esophageal sphincter, or both? *Ann Intern Med.* 1992;117:977-82.
12. Mittal RK, Balaban DH. The esophagogastric junction. *N Engl J Med.* 1997;336:924-32.
13. Mittal RK, Rochester DF, McCallum RW. Electrical and mechanical activity in the human lower esophageal sphincter during diaphragmatic contraction. *J Clin Invest.* 1988;81:1182-9.
14. Mittal RK, Liu J. Flow across the gastro-esophageal junction: lessons from the sleeve sensor on the nature of anti-reflux barrier. *Neurogastroenterol Motil.* 2005;17:187-90.
15. Herwaarden MAV, Samsom M, Smout AJPM. Excess gastroesophageal reflux in patients with hiatus hernia is caused by mechanisms other than transient LES relaxations. *Gastroenterology.* 2000;119:1439-46.

16. Zagorodnyuk VP, Chen BN, Brookes SJ. Intraganglionic laminar endings are mechano-transduction sites of vagal tension receptors in the guinea-pig stomach. *J Physiol.* 2001;534:255-68.
17. Van Herwaarden MA, Samsom M, Smout AJ. Excess gastroesophageal reflux in patients with hiatus hernia is caused by mechanisms other than transient LES relaxations. *Gastroenterology.* 2000;119:1439-46.
18. Mittal RK, McCallum RW. Characteristics of transient lower esophageal sphincter relaxation in humans. *Am J Physiol.* 1987;252:G636-41.
19. Tack J, Pandolfino JE. Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology.* 2018;154:277-88.
20. Koek GH, Sifrim D, Lerut T, Janssens J, Tack J. Multivariate analysis of the association of acid and duodeno-gastro-oesophageal reflux exposure with the presence of oesophagitis, the severity of oesophagitis and Barrett's oesophagus. *Gut.* 2008;57:1056-64.
21. Fletcher J, Wirz A, Young J, Vallance R, McColl KEL. Unbuffered highly acidic gastric juice exists at the gastroesophageal junction after a meal. *Gastroenterology.* 2001;121:775-83.
22. Kahrilas PJ, Dodds WJ, Hogan WJ, Kern M, Arndorfer RC, Reece A. Esophageal peristaltic dysfunction in peptic esophagitis. *Gastroenterology.* 1986;91:897-904.
23. Leite LP, Johnston BT, Barrett J, Castell JA, Castell DO. Ineffective esophageal motility (IEM) (the primary finding in patients with nonspecific esophageal motility disorder). *Dig Dis Sci.* 1997;42:1859-65.
24. Ho SC, Chang CS, Wu CY, Chen GH. Ineffective esophageal motility is a primary motility disorder in gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis Sci.* 2002;47:652-6.
25. Gillen P, Keeling P, Byrne PJ, Hennessy TPJ. Barrett's oesophagus: pH profile. *Br J Surg.* 1987;74:774-6.
26. Sifrim D, Mittal R, Fass R, Smout A, Castell D, Tack J, et al. Review article: Acidity and volume of the refluxate in the genesis of gastro-oesophageal reflux disease symptoms. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25:1003-17.
27. Farré R, Vos RD, Geboes K, Verbeke K, Berghe PV, Depoortere I, et al. Critical role of stress in increased oesophageal mucosa permeability and dilated intercellular spaces. *Gut.* 2007;56:1191.
28. Schey R, Dickman R, Parthasarathy S, Quan SF, Wendel C, Merchant J, et al. Sleep deprivation is hyperalgesic in patients with gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology.* 2007;133:1787-95.
29. Hunt RH, Yaghoobi M. The esophageal and gastric microbiome in health and disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 2017;46:121-41.
30. Dogan EK, Gunyar OA, Topal F, Alper E, Ekinci N. Bacterial species and total bacterial load in the distal oesophagus in patients with and without clinical gastric reflux. *J Appl Microbiol.* 2019;126:1891-8.
31. Chen S, Jiang D, Zhuang Q, Hou X, Jia X, Chen J, et al. Esophageal microbial dysbiosis impairs mucosal barrier integrity via toll-like receptor 2 pathway in patients with gastroesophageal reflux symptoms. *J Transl Med.* 2024;22:1145.
32. D'Souza SM, Houston K, Keenan L, Yoo BS, Parekh PJ, Johnson DA. Role of microbial dysbiosis in the pathogenesis of esophageal mucosal disease: a paradigm shift from acid to bacteria? *World J Gastroenterol.* 2021;27:2054-72.