

# Enfermedad por reflujo: tratamiento médico

Dr. Francisco Esquivel Ayanegui\*

\*Hospital General Dr. Miguel Silva. Morelia, Michoacán, México.

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) continúa siendo objeto de estudio en diversas áreas, se ha presentado recientemente en resultado de la definición y reclasificación propuesta por consenso de un grupo de expertos a nivel mundial,<sup>1</sup> con la que se pretende, en el futuro, uniformar la terminología que ayude a un mejor estudio y manejo de las diferentes subvariedades de ERGE. En relación con el tratamiento, se mantiene el interés por definir la terapéutica ideal de las diferentes formas de presentación de ERGE. En este resumen se revisan conceptos actuales en relación con el tratamiento de ERGE erosiva, tanto en la fase de cicatrización como la del mantenimiento de la remisión endoscópica y clínica. También se revisan aspectos de interés en el manejo de los síndromes extraesofágicos y algunos datos en relación con modificaciones en la calidad de vida.

Tema de controversia actual en ERGE son las manifestaciones extraesofágicas, ya que, además de la aparición de innumerables manifestaciones clínicas otorinolaringológicas atribuidas a reflujo, se han sugerido diversos esquemas de manejo, con resultados contradictorios o no concluyentes. Se ha sugerido el tratamiento con dosis alta de IBP por 3-4 meses en pacientes con sospecha de laringitis por reflujo, aunque no hay estudios disponibles, con diseño adecuado, que apoyen esta recomendación. Vaezi y cols.<sup>2</sup> realizaron un estudio para evaluar la respuesta terapéutica óptima inicial, en el que incluyeron pacientes con síntomas laríngeos y hallazgos laringoscópicos. Se utilizaron cuestionario y escala para evaluar magnitud de síntomas, así como diario para ser llenado por el paciente, durante cuatro meses de tratamiento con doble dosis de IBP. Se definió como respuesta terapéutica a la mejoría > 50% del síntoma primario en relación con el basal. En total se incluyeron 47 pacientes (♂ 34%:♀ 66%; edad promedio 49 a.). 91% (N = 43) completaron cuestionario de síntomas y 73% (34/43) respondieron a tratamiento. Los síntomas reportados con mayor frecuencia fueron: carraspera (84%), ronquera (80%), tos (71%), pirosis (65%) y regurgitación (55%). La respuesta sintomática máxima (92%) se obtuvo alrededor del día 30 para el síntoma laríngeo principal y al día 18 para la pirosis. Se concluye en este trabajo que,

en pacientes con sospecha de laringitis asociada a ERGE, un mes de tratamiento es adecuado para evaluar respuesta terapéutica. Por otro lado, dada la baja posibilidad de respuesta sintomática después de este lapso, el continuar tratamiento no justificaría los costos.

Considerando que los estudios controlados con placebo en laringitis asociada a ERGE muestran resultados no concluyentes, los mismos autores<sup>3</sup> presentan una revisión de trabajos aleatorios y controlados con placebo para definir la eficacia de IBPs en el tratamiento de laringitis crónica asociada a ERGE. Se revisó la literatura en varias bases de datos y se incluyeron los estudios aleatorios y controlados en los que se utilizaron IBPs en pacientes con síntomas laríngeos crónicos, con grupos homogéneos y cuyo objetivo primario fuera la reducción de al menos 50% en la intensidad del síntoma principal o del índice total de síntomas. Cada estudio fue evaluado en calidad y sometido a análisis de sensibilidad. De la revisión, siete estudios calificaron e incluyeron 325 pacientes (IBP = 186; placebo = 139), los índices de calidad variaron de moderado a alto. En el concentrado de datos, la ventaja a favor de IBPs fue de 1.49 (IC 95% 0.82-2.69) y con el análisis de sensibilidad no hubo cambios significativos. Se concluye en este metaanálisis que no hay diferencia estadísticamente significativa entre IBPs y placebo, y que la dicotomía entre la práctica clínica y los resultados de esta revisión sugiere que hay “sobrediagnóstico” de laringitis crónica asociada a reflujo.

En un estudio prospectivo, aleatorio, doble ciego y controlado para evaluar el efecto de dosis alta de IBP (rabeprazol 20 mg x 2 x 12 sem) en pacientes con síntomas crónicos de reflujo laríngeo-faríngeo, Suramethakul y cols.<sup>4</sup> estudiaron 30 pacientes (♂ 8; ♀ 22-edad 45 ± 2 a.) con síntomas por lo menos tres meses. A todos los pacientes se les estudió con determinación de pH intraesofágico y laringoscopia. Cada síntoma fue evaluado en magnitud mediante escala análoga visual modificada, pre y postratamiento. Se encontró mejoría significativa en el índice de síntomas con rabeprazol vs. placebo. El índice de síntomas en pacientes con pHmetría + fue semejante en la determinación basal y mejoró significativamente al final de la semana 12, en contras-

te, no se encontró diferencia significativa basal o a las 12 semanas entre rabeprazol o placebo cuando la pHmetría basal fue negativa. Se concluye que la dosis alta de IBP es superior a placebo para mejorar las manifestaciones laríngeo-faríngeas de ERGE, principalmente en pacientes con pHmetría anormal y, por otro lado, se infiere que el monitoreo de pH intraesofágico (doble canal) podría ser útil para identificar pacientes con buena probabilidad de responder a dosis alta de IBP.

Se ha considerado al control de la acidez como un marcador indispensable de eficacia clínica. Sin embargo, la relación entre la eficacia para cicatrizar esofagitis erosiva (EE) y el control de acidez, no se ha evaluado prospectivamente. Katz PO y cols.,<sup>5</sup> en un estudio clínico controlado valoran la relación entre el porcentaje de tiempo con pH intragástrico > 4 y la cicatrización de EE, utilizando un IBP. Además se valoró la relación entre control de acidez intragástrica y el control de síntomas de ERGE. Estudio multicéntrico en pacientes adultos con esofagitis C o D (Los Ángeles), que fueron sorteados para recibir 10 o 40 mg de esomeprazol x 4 semanas, al quinto día de tratamiento se realizó pHmetría de 24 horas (doble canal), intragástrica e intraesofágica y la endoscopia al final de la cuarta semana para investigar cicatrización de la esofagitis, se llevó a cabo por endoscopista que desconocía resultados de pHmetría. En 103 pacientes evaluables (♂ 65%; ♀ 35% edad promedio 48.7 a.), se documentó curación de la EE en 69.9% a las cuatro semanas. Los porcentajes promedio de pH intragástrico > 4, al quinto día en pacientes cicatrizados y no-cicatrizados de EE fueron 61.3 y 42.1%, respectivamente ( $p = 0002$ ). El mejor control de acidez intragástrica, también correlacionó con mejoría en los índices finales de pirosis y regurgitación. Se resalta que éste es el primer estudio prospectivo en mostrar una relación positiva entre el control de la acidez gastroesofágica y un efecto adecuado en cicatrización de esofagitis y control de síntomas.

Es indiscutible que en el momento actual, los IBPs son el tratamiento médico de elección en ERGE y ahora se están probando nuevos fármacos. Uno de estos nuevos compuestos es el AZD0865, supresor de secreción ácida mediante bloqueo competitivo con la bomba de potasio. En un estudio aleatorio, Kahrilas PJ y cols.<sup>6</sup> compararon la eficacia y tolerabilidad de tres dosis (25, 50 y 75 mg) de AZD0865 vs. esomeprazol 40 mg, durante ocho semanas en pacientes con esofagitis erosiva, moderada a intensa (clasificación de LA) y con pirosis al menos cuatro días de la semana. Se evaluó la resolución endoscópica a las dos, cuatro y ocho

semanas, para cada dosis de AZD0865 y esomeprazol, así como el control de la pirosis. A algunos pacientes, de los diferentes grupos, se les realizó pHmetría de 24 horas, el día 14 de tratamiento. Los grupos se balancearon en cuanto a magnitud de esofagitis y aproximadamente 25% correspondieron a esofagitis C o D. Los porcentajes de curación a cuatro semanas fueron:

**AZD0865:** 25 mg = 76.9% (IC 95%, 77.4-81.1%)  
 50 mg = 78.2% (IC 95%, 73.7-82.3%)  
 75 mg = 81.1% (IC 95%, 76.7-84.9%)

**Esomeprazol:** 40 mg = 81.9% (IC 95%, 77.6-88.7%)

Los porcentajes de curación también fueron semejantes a las dos y ocho semanas y no hubo diferencia significativa cuando se evaluó cicatrización de acuerdo con el grado de esofagitis y en el control de la pirosis, reportada por 50% de los pacientes entre en siete y nueve días de tratamiento con AZD0865 y al sexto día con esomeprazol. No se detectaron diferencias en la pHmetría el día 14 de tratamiento, con ninguna de las dosificaciones de AZD0865. Ambos fármacos fueron bien tolerados. Con los resultados de este estudio se puede concluir que, a pesar de las ventajas teóricas de AZD0865 en relación con la farmacocinética y farmacodinamia, no demostró ser más eficaz que esomeprazol en la cicatrización de EE o en control de la pirosis.

Existen algunos puntos de controversia en relación con el tratamiento de mantenimiento de la curación y prevención de recurrencias. Se han propuesto el tratamiento continuo y el tratamiento "a demanda", con dosis menores a las utilizadas para cicatrización de esofagitis. Actualmente se aconseja que si el paciente tiene esofagitis leve y hay curación endoscópica y sintomática a cuatro semanas, pueda seguir tratamiento "a demanda" y si la esofagitis es intensa, prolongar el tratamiento con dosis alta de IBP a 8-12 semanas, y posteriormente valorar, de acuerdo con la evolución clínica y endoscópica, si se requiere tratamiento continuo a dosis menor de IBP, "a demanda", o bien tratamiento intermitente en casos de recaída.

En los diferentes índices de respuesta a tratamiento entre pacientes con reflujo erosivo y enfermedad no-erosiva (ERNE), Srinivas R. y cols.<sup>7</sup> realizaron un metaanálisis y revisión sistemática para comparar eficacia de IBPs, bloqueadores de receptores H<sub>2</sub> (BRH<sub>2</sub>) y placebo, en la resolución completa de los síntomas de reflujo en pacientes con EE y ERNE. Se revisaron estudios aleatorios, doble ciego, que compararon dos opciones de tra-

tamiento diferentes. Los criterios de selección para pacientes incluían: síntomas de reflujo al menos una semana previa a estudio, no haber ingerido antisecretores al menos dos semanas previas al sorteo, y pacientes diagnóstico endoscópico de EE o ERNE, antes de iniciar tratamiento. Once estudios para pacientes con EE (N = 4,227) y 12 estudios para pacientes con ERNE (N = 3,768), llenaron los criterios de selección. A la cuarta semana, la ganancia terapéutica (OR) para pacientes libres de síntomas, comparando IBP vs. BRH2 fue de 6 (IC 95%, 4.1-7.49) en el grupo de EE y de 1.94 (IC 95%, 1.05-3.62) en el grupo de ERNE. El comparativo para IBP y placebo evidentemente resultó con una ganancia terapéutica mayor, tanto para EE como para ERNE. Se concluyó que la resolución completa de síntomas a cuatro semanas fue significativamente mayor en pacientes tratados con IBP, cuando se compara con BRH2 o placebo y se observa mejor respuesta terapéutica en pacientes con EE. Se sugiere, además, planear estudios para buscar mejorar la respuesta terapéutica y definir a pacientes con ERNE, que puedan responder a antisecretores.

Finalmente, otro aspecto que ha sido objeto de múltiples investigaciones en los últimos años, está relacionado con el estudio de la calidad de vida en pacientes con las diferentes subvariedades de ERGE. Se ha reportado mejoría en calidad de sueño, productividad laboral, bienestar general y menor ausentismo laboral, en pacientes tratados con IBPs a largo plazo. A este respecto, Kovacs TO y cols.<sup>8</sup> presentan un trabajo de seguimiento a largo plazo en pacientes con EE, cicatrizados con IBP por ocho semanas. Todos los pacientes curados en la fase aguda recibieron lansoprazol (15 mg) una vez al día y la dosis podía escalarse de manera ascendente o descendente, para ingerir la dosis mínima necesaria, que mantuviera el control de síntomas, se utilizaron periódicamente escalas de síntomas de reflujo y cuestionarios validados de calidad de vida. Se incluyeron 195 pacientes (♂ 64/♀

131; edad promedio, 50.8 a.), que recibieron lansoprazol en forma abierta, dosis promedio de 24 mg y 120 pacientes llevaron seguimiento  $\geq$  cinco años. Todas las escalas específicas de enfermedad, excepto el sueño, mejoraron significativamente ( $p < 0.001$ ). Se concluye que el tratamiento a largo plazo con IBP (lansoprazol) en pacientes cicatrizados de EE, resulta en una mejoría sostenida no sólo en síntomas de reflujo y bienestar general, sino también en indicadores específicos de calidad de vida.

El tratamiento médico de ERGE, seguramente será objeto de futuras investigaciones, ya que conforme mejor se definan y clasifiquen las diferentes formas de presentación clínica, se deberán estudiar y proponer esquemas específicos de tratamiento, para cada una de las subvariedades de reflujo.

#### REFERENCIAS

1. Vakil N, et al. The definition of GERD: a global, evidence-based consensus. *Gastroenterology* 2006; 130(4 Suppl. 2): A394.
2. Vaezi MF, et al. What is the optimal initial therapy duration for patients with suspected GERD-related laryngitis? *Gastroenterology* 2006; 130(4 Suppl. 2): A140.
3. Mohammed A, et al. Proton pump inhibitor therapy for suspected GERD-related chronic laryngitis: is it effective? A meta-analysis. *Gastroenterology* 2006; 130(4 Suppl. 2): A172.
4. Suramethakul A, et al. Effects of high dose PPI (rabeprazole) on laryngopharyngeal reflux disease: a prospective, double blind, randomized controlled study. *Gastroenterology* 2006; 130(4 Suppl. 2): A140.
5. Katz PO. Positive association between intragastric and intraesophageal acid control and healing of Los Angeles Grade C and D erosive esophagitis: results of a prospective, controlled clinical trial. *Gastroenterology* 2006; 130(4 Suppl. 2): A14.
6. Kharilas PJ., et al. A randomized, comparative study of three doses of AZD0865 and esomeprazole for healing of reflux esophagitis. *Gastroenterology* 2006; 130(4 Suppl. 2): A174.
7. Srinivas R, et al. Complete symptom resolution in patients with erosive esophagitis and non-erosive reflux disease: a meta-analysis and systematic review. *Gastroenterology* 2006; 130(4 Suppl. 2): A455.
8. Kovacs TO, et al. Long-Term GERD symptom and quality-of-life improvement in subjects with healed erosive esophagitis treated for up to 7 years with titrated-dose lansoprazole. *Gastroenterology* 2006; 130(4 Suppl. 2): A454.