



ESÓFAGO

ERGE: Actualidades en diagnóstico y tratamiento

M. Amieva-Balmori

Instituto de Investigaciones Médico-Biológicas de la Universidad Veracruzana Laboratorio de Fisiología y Motilidad Digestiva 2. IMSS H.G.R.O.

Recibido el 27 de mayo de 2017; aceptado el 22 de junio de 2017

Durante la semana americana de gastroenterología se revisaron diferentes trabajos acerca del diagnóstico y tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico.

En relación con el diagnóstico hubo pocos trabajos. Un cartel interesante fue sobre la expresión de genes asociados con inflamación en las biopsias de mucosa esofágica en los diferentes fenotipos de la ERGE de la Dra. Mónica Zavala-Solares,¹ por el grupo de Nutrición. En él se evaluó a pacientes con ERGE no erosiva, erosiva, Barrett y un grupo control midiendo la expresión de FNT-alfa, gamma, IL-1 beta, IL-6, IL 8, IL-10, MMP3, MMP9 y NFkB. Se estudiaron 98 pacientes y se encontraron diferencias significativas en la expresión de todos los mediadores de la inflamación en la esofagitis erosiva y Barrett en comparación con el grupo control; en la variedad no erosiva solo la expresión de FNT-gamma mostró aumentos significativos respecto al grupo control.

En la sesión de enfermedad por reflujo gastroesofágico del diagnóstico al tratamiento y terapia, el Dr. Andreas Smouth, de Holanda, expuso cómo tratar con pacientes con diagnóstico inconcluso de ERGE. Para ayudarnos a mejorar la certeza diagnóstica, recomienda valorar la respuesta positiva a doble dosis de inhibidores de protones, buscar en la manometría de alta resolución hernias hiatales de mayor tamaño y/o menor presión en la UEG, realizar pH-metría inalámbrica de 48 horas y determinar si es positiva en uno

de los 2 días, valorar en la pH-metría con impedancia la asociación entre el reflujo ácido y no ácido y los síntomas, valorar si la impedancia basal es baja (< 1000 Ohms), así como si el índice post trago (PSWP) es bajo, y la toma de biopsias esofágicas para búsqueda de datos de esofagitis. En cuanto al tratamiento, existen nuevas opciones farmacológicas y equipos. En relación con las farmacológicas, se presentaron 10 trabajos sobre los efectos del fumarato de vonoprazan, un nuevo fármaco que bloquea de manera competitiva el potasio, inhibe de manera reversible la bomba H⁺/K⁺ ATPasa y controla la secreción del ácido gástrico.² Todos los trabajos fueron de Japón debido a que desde 2015 este fármaco está disponible en ese país (antes que en el resto del mundo); también se evaluaron los efectos en la función antiplaquetaria de clopidogrel y prasugel en relación con el genotipo CYP2C19. En el estudio presentado por Takuma Kagami,³ de la Universidad de Hamamatsu en Japón, se estudiaron 31 voluntarios sanos a los que se aleatorizó para recibir: 1) clopidogrel, 2) clopidogrel + 20 mg de esomeprazol, 3) clopidogrel + 10 mg de vonoprazan, 4) 3.75 mg de prasugrel, 5) 3.75 mg de prasugrel + esomeprazol y 6) prasugel + vonoprazan durante 7 días. Los resultados muestran que vonoprazan atenúa la función antiplaquetaria del clopidogrel y el prasugrel de manera más potente que el esomeprazol.

Correspondencia de Autor: Av. 9 Bis 1803, Col. San José, Córdoba, Veracruz, México. C. P. 94560. Teléfono: (271) 1097-737.
Correo electrónico: mercedesamieva@hotmail.com (M. Amieva-Balmori)

Con respecto a su empleo como terapia concomitante para la erradicación del *Helicobacter pylori*, se revisaron cinco trabajos en los que se evaluó el efecto del vonoprazan en cuanto a eficacia y seguridad como terapia de primera línea.^{4,5} El trabajo de Hirotsada Nishie⁶ de la Universidad de Nagoya en Japón analizó de manera retrospectiva a 1,337 pacientes con terapia convencional IBP (lanzoprazol, esomeprazol o rabeprazol a dosis doble) más claritromicina y amoxicilina y 225 que recibieron vonoprazan; los pacientes con vonoprazan tuvieron una tasa de erradicación de 91.7% vs. 67% de los que recibieron IBP ($p = 0.01$). Además, como objetivo secundario, en los pacientes que recibieron esta terapia como segunda línea no se encontraron diferencias significativas entre el uso de vonoprazan: 84.8% vs. 80% con IBP ($p = 0.78$), y ambos grupos tuvieron la misma frecuencia de efectos adversos (1.2% vs. 1.6%). El segundo trabajo, realizado por Masahiko Morifuji⁷ de la Universidad de Hiroshima, fue prospectivo en pacientes con gastritis atrófica e infección por *H. pylori*; evaluó vonoprazan como tratamiento de primera línea y de segunda línea. Se aleatorizaron dos grupos: uno con terapia convencional y el segundo con vonoprazan, y se evaluaron a las 8 semanas con prueba de aliento con 13C-urea. La tasa de erradicación con vonoprazan fue de 92% (126/137) y de 56.5% (78/138) con rabeprazol ($p < 0.001$); en los grupos con terapia de segunda línea, la tasa de erradicación fue de 98.1% con vonoprazan y de 90.9% con rabeprazol, sin que existieran diferencias significativas, por lo que concluyeron que la terapia de erradicación de primera línea con vonoprazan tiene una tasa de erradicación significativamente más alta que la terapia con IBP y tasas favorables como terapia de segunda línea, además de que es segura y eficaz.

En cuanto a los efectos adversos de este fármaco, el Dr. Mashiko Nakamura⁸ de la Universidad de Kitasato en Tokio, Japón, evaluó la hipergastrinemia inducida por la fuerte supresión del ácido, que ha demostrado generar un daño en el citoesqueleto de las células parietales. Administró por vía oral e intraperitoneal cimetidina, famotidina, lanzoprazol, rabeprazol y vonoprazan por 3 días a ratones infectados por *H. pylori* o por *H. suis*. La morfología de la célula parietal se examinó con microscopía electrónica, cadenas alfa de H y K ATPasa y caspasas 3, 8 y 9 con inmunohistoquímica. Este grupo documentó que en los ratones infectados por *H. suis* que recibieron vonoprazan existe un incremento de la apoptosis y necrosis de las células parietales en comparación con los otros grupos y que la infección por *H. pylori* parece no influir en el número de apoptosis de las células parietales. Concluyeron que el daño a las células parietales en ratones es inducido por vonoprazan junto con la infección por *H. suis*, por lo que habrá que estudiar más a fondo los efectos a largo plazo de este medicamento. Yuji Nadatani⁹ de la Universidad de Osaka evaluó el efecto de vonoprazan en la microbiota del intestino delgado y los efectos inducidos por los AINE en ratones tipo C57BL/6J a los que se administró por vía intraperitoneal vonoprazan, rabeprazol o placebo por 7 días, además de indometacina. Se analizó la microbiota en unidades taxonómicas y con 16sRNA, y se encontró que la administración de vonoprazan y rabeprazol altera la diversidad y composición de la microbiota, incrementando las unidades operadoras taxonómicas 1.39 y 1.87 veces; también se observó mayor daño inducido por la indometacina en comparación con los que recibieron placebo. Concluyeron que vonoprazan y rabeprazol inducen disbiosis y exacerban la enteropatía por AINE.

El Dr. Suzuki¹⁰ de la escuela de medicina Hamamatsu en Japón evaluó la inhibición ácida con la administración concomitante de lafutidina (antagonista de los receptores de histamina de segunda generación) con vonoprazan en relación con los niveles de gastrina sérica, debido a que es un inhibidor potente del ácido con efecto por más de 24 horas que induce hipergastrinemia, lo que aumenta el riesgo de tumores carcinoides. Por lo anterior, se evaluó el efecto en conjunto en 15 voluntarios sanos con tres regímenes diferentes. Se concluyó que 20 mg de vonoprazan proveen una inhibición completa en un periodo de 24 horas, lo que inevitablemente lleva a un aumento en los niveles de gastrina; los niveles de 10 mg no son suficientes para alcanzar una supresión ácida completa en 24 horas, por lo que existe fuga ácida nocturna. Sin embargo, la administración concomitante de vonoprazan y lafutidina alcanzó una inhibición suficiente, sin incrementar en más de 420 pg/ml de gastrina comparada con 504 pg/ml con 20 mg de vonoprazan.

En relación con otras moléculas, se presentó un trabajo mexicano del Dr. Fausto García¹¹ sobre S-pantoprazol (levopantoprazol) que evaluó la supresión del ácido a nivel intragástrico y la mejoría clínica en pacientes con ERGE erosiva. Se compararon 20 mg de S-pantoprazol vs. 40 mg de pantoprazol sódico y se encontró que S-pantoprazol induce de manera más rápida la supresión del ácido gástrico, con mejorías clínicas a las 48 y 72 horas.

También se presentaron dos trabajos sobre la estimulación eléctrica del esfínter esofágico inferior. El primero, multicéntrico, con participación de México, en pacientes con ERGE refractario, mostró resultados de 2 años acerca de la seguridad y eficacia de la estimulación eléctrica. El Dr. Peter D. Siersema¹² y su grupo junto con el Dr. Valdovinos y el Dr. Torres-Villalobos de México estudiaron a 42 pacientes a los que implantaron vía laparoscópica electrodos bipolares y el generador de pulso (EndoStim BV); se observó mejoría del GERD-HRQL de 31 a 5 puntos ($p = 0.001$), mejoría en los tiempos de exposición al ácido de 10% a 4.4% y 3.8% a los 12 y 24 meses ($p < 0.001$), y disminución del consumo de IBP. En un segundo trabajo, también prospectivo y multicéntrico del Dr. Labenz J. de Alemania¹³ en pacientes con ERGE refractario, se evaluaron 130 pacientes de Europa y América Latina; también se identificó mejoría en la calidad de vida en 88% a 92% de los pacientes ($p = 0.001$), mejoría en el GERD-HRQL y mejoría del porcentaje del pH de 8.2% a 4.1% en resultados a 6 meses ($p = 0.1$). Ambos investigadores concluyen que la estimulación del esfínter esofágico inferior es una terapia segura y efectiva en pacientes con ERGE que responden de manera parcial a los IBP, en tiempo de exposición al ácido, síntomas, calidad de vida y consumo de medicamentos, con buenas tasas de seguridad y tolerabilidad.

Resulta interesante ver la evolución de los inhibidores de bomba de protones, los cuales alcanzan cada vez mayor porcentaje de inhibición; sin embargo, la satisfacción de los pacientes con mejores moléculas persiste entre 50% y 60% desde 1980 a pesar de mejores tratamientos y nuevos equipos cuando la terapia convencional falla.

Financiamiento

No se recibió ningún tipo de financiamiento para este trabajo.

Conflicto de intereses

La autora declara no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. Zavala-Solares M, Valdovinos MA, Fonseca-Camarillo G, et al. Expression of genes associated with inflammation in biopsies of esophageal mucosa of different phenotypes of gastroesophageal reflux disease [abstract]. *Gastroenterology* 2017;152(5 Suppl 1):S237.
2. Hoshino S, Umezawa M, Kawami N, et al. Effectiveness of on-demand therapy using 20-mg vonoprazan for mild reflux esophagitis [abstract]. *Gastroenterology* 2017;152(5 Suppl 1):S461.
3. Kagami T, Yamade M, Ichikawa H, et al. Effect of vonoprazan on the anti-platelet function of clopidogrel or prasugrel in relation to CYP2C19 genotype [abstract]. *Gastroenterology* 2017;152(5 Suppl 1):S150-151.
4. Tamaki H, Morita M, Noda T. Open-label randomized controlled trial of vonoprazan and esomeprazole in first-line triple therapy against *Helicobacter pylori* infection [abstract]. *Gastroenterology* 2017;152(5 Suppl 1):S248.
5. Sue S, Kuwashima H, Arima I, et al. A multicenter, open-label, randomized trial of vonoprazan versus PPI based 7-day triple therapy for the first-line treatment of *Helicobacter pylori* infection [abstract]. *Gastroenterology* 2017;152(5 Suppl 1):S152.
6. Nishie H, Ozeki K, Kataoka H, et al. Evaluation of the efficacy and safety of *Helicobacter pylori* eradication with vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker [abstract]. *Gastroenterology* 2017;152(5 Suppl 1):S246-247.
7. Morifuji M, Uemura K, Kondo N, et al. Efficacy of vonoprazan fumarate for *Helicobacter pylori* eradication and evaluation of 13c-urea breath test accuracy [abstract]. *Gastroenterology* 2017;152(5 Suppl 1):S245.
8. Nakamura M, Overby A, Matsui H. Vonoprazan induces parietal cell damage in the gastric non-*Helicobacter pylori*-*Helicobacter* infection in mouse [abstract]. *Gastroenterology* 2017;152 (5 Suppl. 1): S248.
9. Nadatani Y, Watanabe T, Sugimura N, et al. Vonoprazan, a novel active potassium-competitive acid blocker, and rabeprazole induce small intestinal dysbiosis and exacerbate the non-steroidal anti-inflammatory drug induced small intestinal enteropathy [abstract]. *Gastroenterology* 2017;152(5 Suppl 1):S814.
10. Suzuki T, Yamade M, Kagami T, et al. Acid inhibition attained by concomitant administration of lafutidine with vonoprazan with reference to serum gastrin levels [abstract]. *Gastroenterology* 2017;152(5 Suppl 1):S459-460.
11. Garcia-Garcia F, Rojas-Loureiro G, Rivera XJ, et al. Intra-gastric acid suppression and symptomatic improvement in patients with erosive gastroesophageal reflux disease (GERD). A randomized controlled clinical trial of 20 mgs of S-pantoprazole (levopantoprazole) versus 40 mg of racemic pantoprazole sodium [abstract]. *Gastroenterology* 2017;152(5 Suppl 1):S246.
12. Siersema P, Bredenoord A, Conchillo JM, et al. Electrical stimulation therapy (EST) of the lower esophageal sphincter (LES) for refractory GERD and two year results of an international multicenter trial [abstract]. *Gastroenterology* 2017;152(5 Suppl 1):S470
13. Labenz J, Schulz HG, Leodolter A, et al. Preliminary results of a prospective multicenter registry of lower esophageal sphincter stimulation for GERD: The Less-GERD Registry [abstract]. *Gastroenterology* 2017;152(5 Suppl 1):S470.