



REVISTA DE
GASTROENTEROLOGÍA
DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



ESÓFAGO Y ESTÓMAGO

Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) refractaria y seguridad de los IBP

Refractory gastroesophageal reflux disease (GERD) and PPI safety

F. M. Huerta-Iga

Hospital Ángeles Torreón, Coahuila, México.

Recibido el 10 de junio de 2013; aceptado el 15 de junio de 2013

La controversia que existe en relación a la ERGE refractaria inicia con las múltiples y variadas definiciones de esta enfermedad. Algunos investigadores consideran que deben ser tomados como refractarios al tratamiento los pacientes que no controlan sus síntomas o que tienen una respuesta parcial con el uso de IBP a dosis doble, mientras que otros consideran que basta con que no respondan a una dosis normal de estos medicamentos¹. Por si fuera poco, esta controversia aumenta con el hecho de que esta condición clínica depende de la apreciación y valoración subjetiva de los síntomas por parte de los propios pacientes.

Es preciso distinguir entre respuesta parcial a los medicamentos y falta de respuesta o refractariedad. Se define como respuesta deficiente o parcial cuando se alcanza una mejoría < 50% en el síntoma principal después de 12 semanas de tratamiento con IBP. El Dr. Daniel Sifrim propone el término “*síntomas de reflujo refractarios a IBP*” como la condición en la cual los síntomas (pirosis y/o regurgitaciones) se presentan por lo menos 3 veces por semana en los últimos 3 meses mientras se recibe una dosis doble de IBP durante por lo menos 3 meses (12 semanas)².

En una revisión de la literatura se establece que 15% a 25% de los pacientes con enfermedad por reflujo no erosiva

(ERNE) con monitorización anormal del pH esofágico en 24 horas y 20% de aquellos con esofagitis erosiva, pueden tener reflujo refractario a dosis normales de IBP. Por otra parte, se estima que aproximadamente el 50% de los pacientes con pirosis funcional tampoco responde a los IBP³.

Para esta revisión, se presenta un estudio realizado en 35 pacientes con ERNE con síntomas persistentes a pesar del uso de IBP a dosis doble. Se realizó endoscopia con toma de biopsias y manometría de alta resolución (MAR). Un paciente tuvo esofagitis eosinofílica y 4 pacientes trastornos motores del esófago. A los 30 restantes se les realizó además pH-impedancia multicanal (pH-MII); de ellos, 15 tuvieron un índice de síntomas positivo al reflujo líquido: 4 a reflujo líquido ácido, 9 a reflujo líquido débilmente ácido, uno con ambos tipos de reflujo y uno más con un reflujo líquido no categorizado. De los 15 pacientes restantes, uno tuvo un índice de síntomas positivo a reflujo de gas y los otros 14 un índice de síntomas negativo. Los autores concluyeron que el reflujo débilmente ácido es una causa frecuente de síntomas en pacientes refractarios, pero que tampoco se debe olvidar a los trastornos de motilidad esofágica entre los diagnósticos diferenciales de la ERGE refractaria⁴.

Autor de correspondencia: Paseo del Tecnológico No. 909-350. Col. Residencial Tecnológico Torreón, Coah. 27250. Teléfono: (871) 222 5411. Correo electrónico: fhuertaiga@gmail.com (F. M. Huerta-Iga)

Otro estudio compara las diferencias encontradas con la estimulación multimodal sensorial del esófago entre pacientes con ERGE refractaria y voluntarios sanos. Se estudiaron en total 20 sujetos, 10 con ERGE refractario y 10 sanos. A todos se les colocó una sonda de estimulación multimodal 10 cm proximal al borde superior del esfínter esofágico inferior (EEI) y se aplicaron estímulos térmicos, mecánicos, eléctricos y químicos cuyo efecto fue medido mediante una escala visual análoga calificando con 1 a la simple identificación del estímulo, con 5 a la percepción del dolor y con 7 al dolor de moderado a intenso. Al analizar los resultados se observó que los pacientes con ERGE son hipersensibles a los estímulos térmicos, mecánicos y químicos al alcanzar el nivel 7 de calificación significativamente más pronto que los pacientes sanos. Los autores sugieren que la investigación terapéutica para la ERGE refractaria debe ser orientada hacia la hipersensibilidad visceral⁵.

El objetivo del siguiente estudio fue establecer la utilidad de la MAR no sólo para descartar trastornos motores esofágicos, sino también para que a través de la medición de la topografía de la presión esofágica (TPE) sea posible identificar subgrupos entre los pacientes con ERGE; 2 grupos (uno de 88 pacientes con ERGE refractaria y otro con 72 controles asintomáticos) fueron sometidos a MAR. A los pacientes del grupo de ERGE se les realizó además pH-impedancia y con base en los resultados se subdividieron en 3 grupos: a) sin criterios para reflujo, b) todos los criterios de reflujo y c) sólo algunos criterios de reflujo. Durante la MAR se realizaron mediciones de la separación entre el EEI y el diafragma crural (DC), de la presión basal de la unión esofagogástrica (UEG) y durante la inspiración y espiración así como el índice de contractilidad a ese nivel. Los resultados de estas mediciones demostraron una diferencia significativa en la separación entre el EEI y el DC así como de la presión basal de la UEG en los pacientes con ERGE. De hecho, todas las mediciones de la TPE en el subgrupo de pacientes con todos los criterios de reflujo fueron significativamente diferentes a los otros 2 subgrupos. Los autores concluyeron que la MAR con TPE puede ser útil para distinguir a los pacientes con pirosis funcional de aquellos con reflujo refractario⁶.

Al revisar estos trabajos podemos concluir que la ERGE refractaria verdadera ocurre en un porcentaje muy pequeño de pacientes y tratar de relacionar esta condición exclusivamente con el ácido y con la respuesta a los IBP para controlar los síntomas, es una consideración limitada. Cada vez hay más evidencia que apoya que los trastornos de sensibilidad en estos pacientes son el origen del problema y por ende se deberán buscar tratamientos dirigidos a controlar o modificar esta hipersensibilidad.

Seguridad de los IBP

Otro tema de controversia en relación a la ERGE es la seguridad de los IBP en el tratamiento a largo plazo. Se presentó un estudio cuyo objetivo fue investigar la densidad ósea y la calidad de vida en pacientes consumidores de IBP y quienes no los usan. Se estudiaron 184 pacientes, tanto hombres como mujeres, con 64 años de edad promedio. A todos se les realizó densitometría lumbar, marcadores séricos de

resorción ósea, endoscopia superior y cuestionarios de calidad de vida. Los índices de densidad ósea encontrados fueron significativamente menores en los consumidores de IBP comparados con quienes no los consumían, sin encontrar diferencia entre ambos grupos en cuanto a los marcadores séricos de resorción ósea, endoscopias y cuestionarios de calidad de vida. Los autores concluyeron que el uso de IBP puede disminuir la densidad mineral del hueso⁷.

En cuanto a la infección por *Clostridium difficile* (*C. difficile*) se revisan 3 trabajos, 2 de ellos retrospectivos, en los que se investiga la asociación entre el consumo de IBP y la recaída de la diarrea asociada a *C. difficile* (DACD) dentro o fuera del hospital. En el primer trabajo⁸ se revisaron los expedientes de 912 pacientes en quienes se documentó una incidencia acumulada de 18% para la recaída de la infección, identificando como factores de riesgo la edad avanzada (no mencionada en el resumen), la raza negra y la presencia de comorbilidades. Los autores concluyeron que el uso de IBP en pacientes hospitalizados no aumenta el riesgo de recaída de la DACD. En el segundo trabajo⁹ el grupo de estudio de 202 pacientes tuvo una recaída de la infección en un 24% en un lapso de 15 ± 2.8 días, sin diferencia en cuanto a edad, sexo y raza entre consumidores y no consumidores de IBP. Tomando en cuenta sólo al subgrupo de pacientes de raza negra ($n = 116$) se encontró que los consumidores de IBP tuvieron una recaída del 36.7%, comparativamente mayor al 9.6% de los no consumidores ($p = 0.005$). Los autores concluyeron que el uso de IBP está asociado no sólo a la recaída de la DACD sino también a mayor gravedad de la misma en individuos de raza negra. Finalmente, un tercer estudio sobre el tema encontró una reducción en el tiempo de recuperación clínica de los pacientes con DACD, con una mejor respuesta al tratamiento, cuando usaban estatinas y no consumían IBP. Los autores consideraron a las estatinas como factor protector y al IBP como factor potencial para la DACD¹⁰.

Con respecto a otro de los eventos adversos atribuidos al uso crónico de IBP se presenta una revisión sistemática de 68 estudios que analizaron la evolución cardiovascular en pacientes consumidores de clopidogrel asociado o no a consumo de IBP. De estos estudios, 31 (45.6%) reportaron un incremento estadísticamente significativo en eventos cardiovasculares en pacientes consumidores de clopidogrel e IBP. Los 37 estudios restantes (54.4%) no reportaron este incremento. En concepto de los autores que no se puede afirmar que el uso concomitante de tales medicamentos predispone a un mayor índice de eventos cardiovasculares¹¹.

Por último, se presenta un trabajo en población japonesa en el que se confirma que los pacientes consumidores de IBP tienen niveles bajos de magnesio en sangre cuando se les compara con no consumidores y se alerta sobre el uso de estos medicamentos en pacientes cirróticos¹².

Financiamiento

No hubo financiamiento para la realización de este trabajo.

Conflicto de intereses

El autor de este trabajo es asesor y ponente para Takeda y ponente para Menarini y Astra-Zeneca.

Bibliografía

1. Herschovici T, Fass R. An algorithm for diagnosis and treatment of refractory GERD. *Best Practice & Research Clin Gastroenterol* 2010;(24):923-936.
2. Sifrim D, Zerbib F. Diagnosis and management of patients with reflux symptoms refractory to proton pump inhibitors. *Gut* 2012;61:1340-1354.
3. Sgouros SN, Mantides A. Refractory heartburn to proton pump inhibitors: Epidemiology, etiology and management. *Digestion* 2006;73:218-227.
4. Iwakiri K, Kawami N, Sano H, et al. Pathogenesis of patients with double-dose PPI-resistant NERD. *Gastroenterology* 2013;144:(5 Suppl. 1) S866.
5. Boecxstaens V, Pauwels A, Blondeau K, et al. Refractory GERD patients display increased visceral hypersensitivity for thermal, chemical and mechanical esophageal stimulation. *Gastroenterology* 2013;144:(5 Suppl. 1) S936.
6. Nicodème F, Khanna K, Muniz MP, et al. Unique high resolution manometry esophagogastric junction pressure features among PPI-non responders subgrouped by pH-impedance studies. *Gastroenterology* 2013;144:(5 Suppl. 1) S863.
7. Asaoka D, Nagahara A, Osada T, et al. The bone mineral density and QOL between proton pump inhibitor user and nonuser. *Gastroenterology* 2013;144:(5 Suppl. 1) S390.
8. Freedberg DE, Salmasian H, Abrams JA. Proton pump inhibitor use and risk for recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea among inpatients. *Gastroenterology* 2013;144:(5 Suppl. 1) S235-236.
9. Chayanupatkul M, Schifter Weber J, Pomerants S, et al. The use of proton pump inhibitors is associated with the increased severity of *Clostridium difficile* associated diarrhea and recurrent disease in African-American patients: The preliminary report. *Gastroenterology* 2013;144:(5 Suppl. 1) S236.
10. Woo Park S, Jik Lee H, Chul Park J, et al. Effect of statins on clinical characteristics and treatment outcome of *Clostridium difficile*-associated disease among inpatients taking proton pump inhibitors or not. *Gastroenterology* 2013;144:(5 Suppl. 1) S238.
11. Johansson S, Sweel S, Nagy P. Systematic review: Observational studies assessing the association between cardiovascular outcomes and the co-prescription of proton pump inhibitors with clopidogrel. *Gastroenterology* 2013;144:(5 Suppl. 1) S217.
12. Takeda Y, Tsuji K, Asahina Y, et al. Does long-term use of proton pump inhibitors cause hypomagnesemia? *Gastroenterology* 2013;144:(5 Suppl. 1) S210-211.