



■ Esófago

Nuevos fármacos en el tratamiento de la ERGE

Francisco Esquivel-Ayanegui

Jefe del Servicio de Endoscopia del Hospital General "Dr. Miguel Silva". Morelia, Michoacán.

El paciente con enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) puede tener diferentes formas de presentación: a) enfermedad erosiva (EE); b) enfermedad no erosiva (ERNE); c) reflujo laringofaríngeo (RLF); y d) manifestaciones atípicas. La evaluación clínica inicial y el estudio adecuado del enfermo deben contribuir a sustentar el diagnóstico y por tanto a sugerir el tratamiento más eficaz.

Indudablemente, los inhibidores de la bomba de protones (IBP) son todavía la piedra angular en el tratamiento de la ERGE; la EE es la que mejores resultados presenta en cuanto a curación sintomática y endoscópica. Sin embargo, la falla a los IBP es frecuente en la ERNE, RLF y síntomas atípicos. Se ha postulado que las alteraciones fisiopatológicas pueden variar en los diferentes subgrupos de pacientes con síntomas sugestivos de reflujo, lo que ha propiciado la investigación de nuevas sustancias.

En el presente resumen se analizan trabajos presentados en las semanas europea (EUGW, octubre de 2010) y americana (DDW, mayo de 2011) de gastroenterología. En ambos foros, los trabajos que evalúan el tratamiento con IBP decrecieron en número y se presentaron sobre todo nuevas formulaciones. A este respecto, el grupo de Johnson y colaboradores¹ compararon en un estudio aleatorio y doble ciego el efecto del rabeprazol de liberación prolongada (RAB-LP) (50 mg/día) con el esomeprazol (ESO) (40 mg/día) en pacientes con esofagitis erosiva de grados A y B de Los Ángeles. El objetivo primario fue valorar la cicatrización de lesiones a

las cuatro y ocho semanas y, de manera secundaria, el control sostenido de la pirosis en las primeras cuatro semanas. El grupo de RAB-LP incluyó a 697 pacientes y el ESO a 681. Los porcentajes de cicatrización para el grupo de RAB-LP fueron de 75.9% y 88.2%, mientras que para el ESO fueron 75.3% y 87.8%, a las cuatro y ocho semanas, respectivamente. El control sostenido de la pirosis en las primeras cuatro semanas fue de 41.9% para RAB-LP y de 38.5% para ESO. Se concluyó que la nueva formulación de rabeprazol es igual de efectiva que el esomeprazol de 40 mg para la curación de EE leve a moderada en cuatro y ocho semanas, así como para controlar la pirosis en las primeras cuatro semanas.

En la actualidad se estudian nuevos antisecretorios, como los bloqueadores de ácido competitivos con potasio (BAC-P). Hori y colaboradores² presentaron un trabajo comparativo del lansoprazol en animales (ratas y perros) para caracterizar la acción antisecretora de TAK-438 bajo diferentes condiciones farmacocinéticas, como la secreción gástrica estimulada con secretina. Con el fin de propiciar una inhibición transitoria de secreción ácida, se inyectaron 30 mg/kg de cimetidina IV a ratas, 15 min antes de la administración de TAK-438/lansoprazol. Luego de 4 h de la administración del IBP se evaluó la secreción ácida estimulada durante las siguientes 3 h. En el estudio con medición de pH del perfundido gástrico en ratas se administró TAK-438/lansoprazol IV sin estímulo y bajo estimulación con histamina 2HCl (8 mg/

kg/h), 30 min después de administrar el IBP. Se encontró que el TAK-438 producía una inhibición completa de la secreción gástrica estimulada por histamina, con 4 y 1 mg/kg por vía oral en ratas y perros, respectivamente. El efecto en la inhibición con TAK-438 se mantuvo por más de 24 h después de la administración. El estudio de farmacocinética en ratas mostró que el TAK-438 se acumulaba y retenía en el estómago por más de 24 h, pero no en plasma, además de un efecto antsecretor significativamente mayor, sin efecto de cimetidina y un efecto sostenido en estómago aún bajo estimulación subsecuente con histamina. Estos efectos fueron significativamente menores con la administración del lansoprazol. Con los datos anteriores se concluyó que el TAK-438 ejerce un efecto más potente y duradero que el lansoprazol, a través de una mayor concentración y menor depuración en estómago. Además, el efecto de TAK-438 no se ve modificado por la fase secretora y se mantiene a pesar de la estimulación de secreción ácida, por lo que el TAK-438, con un nuevo mecanismo de acción, podría representar una mejor alternativa que los IBP tradicionales en el tratamiento de las enfermedades relacionadas con el ácido.

En los últimos años se ha documentado que el mecanismo fisiopatológico principal en ERGE son las relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior (RTEEI), por lo que en la actualidad se estudian sustancias que reduzcan o inhiban este fenómeno. El glutamato interviene en el estímulo de las vías aferentes de la sensibilidad visceral y somática. Se ha demostrado en trabajos previos que los antagonistas del receptor 5 de glutamato metabotrópico (mGluR5) inhiben las relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior (RTEEI) y por lo tanto tendrían efecto sobre la reducción de los episodios de reflujo. Rohof y colaboradores³ presentaron los resultados de un estudio aleatorio, doble ciego y cruzado, que valoró el efecto de un nuevo antagonista de mGluR5 (AZD2066) sobre la frecuencia de RTEEI y episodios de reflujo en voluntarios sanos. Se administró a 13 individuos sanos una dosis oral de 13 mg de solución de AZD2066 y una dosis oral de solución placebo, cada una en diferentes días, con periodos de lavado de siete a 28 días. Se proporcionó alimento 30 min después del fármaco o placebo y se realizó manometría e impedancia eléctrica intraluminal (IEI) durante 3 h. En el análisis comparativo de 3 h posprandial se observó una disminución significativa de 27% del

número promedio de RTEEI y 51% de episodios de reflujo en los sujetos que recibieron AZD2066. No se encontró diferencia significativa en episodios de reflujo débilmente ácido, número de degluciones o la presión promedio del EEI. No se detectaron efectos adversos de importancia.

Otro modulador alostérico negativo mGluR5 que se ha estudiado en pacientes con ERGE es el ADX10059. Se presentaron resultados de tres trabajos realizados en Europa por un mismo grupo de investigadores. Bruley des Varannes y colaboradores⁴ analizaron en un estudio aleatorio, doble ciego y controlado con placebo, el efecto del ADX10059 en 103 pacientes con ERGE y respuesta adecuada a IBP. Luego de dos semanas sin IBP se inició tratamiento con 120 mg de ADX10059 ($n = 50$) o placebo ($n = 53$) dos veces al día. Un subgrupo de 24 pacientes se sometió a IEI de 24 h y manometría una hora previa y tres horas posprandiales el primer día y al final del tratamiento. Los pacientes tratados con ADX10059 tuvieron un número de días libres de síntomas significativamente mayor respecto del placebo ($p = 0.0452$). En el subgrupo estudiado con manometría e IEI, los valores anteriores al tratamiento fueron similares en ambos grupos. Al final del estudio, el grupo tratado ($n = 10$) presentó una reducción significativa del número total de episodios de reflujo (-20.59 ± 9.09 ; $p = 0.0342$) y de episodios de reflujo ácido (-19.68 ± 5.91 ; $p = 0.0032$), una reducción no significativa del tiempo total de exposición al ácido y las RTEEI fueron 18% menores ($p = \text{NS}$). Se concluyó que la monoterapia con ADX10059 reduce el número total de episodios de reflujo ácido, lo que se acompaña de mejoría del control de los síntomas. En el mismo grupo de pacientes, Zerbib⁵ presentó resultados vinculados con la eficacia clínica y episodios adversos del ADX10059 a dosis de 120 mg dos veces al día, comparado con el placebo. Se confirmaron datos del estudio anterior, con número significativamente mayor de días sin síntomas (2.5 vs 1.71 del placebo; $p = 0.045$) y sin pirosis (2.93 vs 2.11 del placebo; $p = 0.037$). Se informó una tendencia a la mejoría en otras variables estudiadas, como el reflujo posprandial, requerimiento de antiácidos, índice total de síntomas gastrointestinales, incluidos la subescala pirosis/ regurgitación y los trastornos de sueño, con diferencia no significativa en comparación con el placebo. El ADX10059 fue bien calificado y tolerado por los pacientes; los efectos adversos más frecuentes ($> 5\%$) fueron

mareo (16%), vértigo (12%), dolor abdominal alto (10%) y trastornos del sueño (6%), leves en la mayor parte de los casos.

El último trabajo presentado por Castell⁶ evaluó la eficacia y tolerabilidad del ADX10059, como complemento para sujetos con ERGE y respuesta parcial a IBP. Participaron en forma aleatoria, doble ciego y controlada con placebo, 297 pacientes con dosis estable de IBP y síntomas de ERGE moderados a intensos (más de dos y menos de cinco días) durante la semana previa. Se agregó tratamiento con ADX10059 a razón de 50, 100 o 150 mg, dos veces al día, o placebo por cuatro semanas. Los individuos registraron síntomas en diarios electrónicos y la intensidad de los síntomas se midió con escala de cuatro puntos (0-4). El objetivo primario de eficacia fue el número de días sin síntomas de reflujo en la semana cuatro, en comparación con la basal. Los grupos para análisis final fueron: ADX10059 de 50 mg ($n = 75$), 100 mg ($n = 74$), 150 mg ($n = 73$) y placebo ($n = 75$). La edad promedio fue de 47.5 años y 54.9% correspondió a mujeres. Durante la semana cuatro de tratamiento se documentó un incremento de días sin síntomas en todos grupos con ADX10059 y la diferencia respecto del placebo fue +0.03, +0.14 y +0.42 para 50, 100 y 150 mg ($p = \text{NS}$), respectivamente. Tampoco hubo diferencia significativa en la intensidad de la pirosis. Se encontró que a la dosis de 100 mg se observaba una reducción significativa de la pirosis posprandial y el efecto se incrementó con la dosis de 150 mg en las semanas tres y cuatro. La incidencia total de episodios adversos fue de 46.7% en el grupo con placebo y de 44%, 48.6% y 61.6% para 50, 100 y 150 mg de ADX10059, respectivamente. Los efectos adversos sobre el sistema nervioso central en el grupo tratado fueron de 16% (50 mg), 21.6% (100 mg) y 26% (150 mg) y los efectos gastrointestinales fueron más frecuentes en el grupo placebo. Se concluyó en este trabajo que la adición de ADX10059 a enfermos con respuesta parcial a IBP no incrementa los días sin síntomas de reflujo y pese a que la mejoría en los objetivos primarios de eficacia no fue estadísticamente significativa, sí se reconoció un efecto terapéutico dependiente de la dosis, con mejor perfil de eficacia y tolerabilidad a dosis de 100 mg.

Otro compuesto que se encuentra en investigación para pacientes con ERGE es el lesogaberán, un agonista de los receptores tipo B del ácido

-aminobutírico (GABAB), que en estudios previos ha mostrado que inhibe las RTEEL, los episodios de reflujo y mejora los síntomas de reflujo.

Shaheen y colaboradores^{7,8} analizaron por separado en un mismo grupo de pacientes el perfil de seguridad y la eficacia de este nuevo agonista GABAB. En un estudio de fase 2b aleatorio, controlado con placebo para definir la dosis, se incluyó a 661 pacientes elegibles, de ambos sexos, de 18 a 70 años, con síntomas de reflujo durante los últimos seis meses y respuesta parcial al tratamiento con IBP (por más de cuatro semanas) y presencia de síntomas moderados, tres o más días durante la última semana. Se excluyó a los individuos obesos, desnutridos o con enfermedades que pusieran en riesgo su seguridad, así como a mujeres embarazadas, en etapa reproductiva o en lactación. En la fase de selección de ocho a 26 días, los pacientes continuaron con IBP y registraron sus síntomas dos veces al día mediante el diario electrónico con cuestionario para síntomas de reflujo (RESQ-eD). Los pacientes elegibles se aleatorizaron de manera proporcional para recibir placebo o 60, 120, 180 o 240 mg de lesogaberán dos veces al día. Durante la fase de tratamiento de cuatro semanas se continuó con el llenado del cuestionario RESQ-eD y entrevista semanal. En la fase de seguimiento, dos semanas después de terminado el tratamiento, se realizó una entrevista final. Se conformó un reporte de los episodios adversos y se efectuaron además electrocardiograma, exámenes de laboratorio y registro de signos vitales en cada visita semanal. En cada entrevista se insistió en el interrogatorio de síntomas cardiovasculares y neurológicos. Se notificaron sucesos adversos en 37%, 38.7%, 44% y 46% de los pacientes con 60, 120, 180 y 240 mg de lesogaberán, respectivamente, y de 30.7% en el grupo con placebo. Los más frecuentes en el grupo tratado fueron parestesias, diarrea, prurito, mareo y náusea. En términos clínicos no se observó un incremento significativo de los episodios adversos en los grupos tratados en comparación con el grupo con placebo. Excepto por la elevación transitoria de las aminotransferasas (más de cinco veces su valor normal), no hubo alteraciones en las otras variables estudiadas. De los seis pacientes con esta alteración bioquímica, en dos se encontraron otras causas diferentes del lesogaberán que la explicaran, un caso con afección vesicular y cuadro clínico sugestivo y otro caso con ingesta de ibuprofeno (1 600 mg/día) más paracetamol/codeína,

la semana anterior a la elevación. En los otros cuatro casos se consideró una relación causal con el lesogaberán. Se concluyó que el fármaco es bien tolerado, sin efectos neurológicos graves y tan sólo con elevación transitoria de las aminotransferasas, a cualquier dosis.

En un informe por separado del mismo estudio, los autores analizaron la eficacia del lesogaberán como tratamiento complementario en sujetos con respuesta parcial a IBP. La evaluación de eficacia se llevó a cabo con el análisis del cuestionario RESQ-eD que comprende 13 apartados y que combina el área de síntomas globales y cuatro áreas por separado para síntomas específicos, entre ellos pirosis, regurgitación, carraspera y tos, dificultad para la deglución y eructo. La intensidad de los síntomas se valoró mediante la escala de Likert de seis grados: desde 0 (“ausente”) hasta 6 (“muy intenso”). Se consideró respuesta al tratamiento cuando se experimentaban tres o más días adicionales en promedio, por semana, con síntomas nulos o más leves, en comparación con la evaluación basal. Los porcentajes de pacientes que respondieron a las dosis de 60, 120, 180 y 240 mg de lesogaberán fueron de 20.9%, 25.6%, 23.5% y 26.2%, respectivamente, mientras que 17.9% respondió al placebo. Hubo diferencia estadísticamente significativa entre la respuesta a la dosis de 240 mg y placebo ($p = 0.0506$; IC-95%, 0.91-2.96). Con todas las dosis del lesogaberán se detectó mejoría de la magnitud de regurgitación y eructo comparativamente con las cifras basales y se incrementaron en el grupo con placebo ($p < 0.05$). La mejoría de la pirosis se identificó con dosis mayores de 120 mg, respecto de los valores basales, y también aumentó en el grupo placebo ($p < 0.05$). Aun cuando el efecto terapéutico con la dosis de 240 mg fue estadísticamente significativo, la proporción global de respondedores fue baja y clínicamente poco relevante.

Un estudio por Miner y colaboradores⁹ aleatorio, doble ciego y controlado con placebo evaluó el efecto de dosis diferentes (30, 90, 120 y 240 mg dos veces al día) del lesogaberán sobre los episodios de reflujo en 27 pacientes sintomáticos por seis meses o más, en tratamiento con IBP y con los mismos criterios de inclusión que en los estudios ya comentados. El control de los episodios de reflujo se llevó con IEI 24 h después de la primera dosis. Se observó que en este grupo de pacientes con ERGE, sintomáticos a pesar de IBP, el lesogaberán

redujo los episodios de reflujo ácido y débilmente ácido, en comparación con el placebo y el mayor efecto se obtuvo con la dosis mayor. En general, el fármaco fue bien tolerado a las dosis estudiadas y sin efectos adversos de relevancia clínica.

De la revisión actual se puede concluir que una vez establecidos los lineamientos de manejo de la ERGE erosiva, las manifestaciones extra-esofágicas y los síntomas atípicos, el interés de la investigación actual se centra en nuevos IBP y antisecretorios, con mayor potencia y duración del efecto. Ya se han presentado trabajos muy promisorios a este respecto. Además, dada la importancia de las RTEEI en la fisiopatología del reflujo, ahora se exploran compuestos que reduzcan este fenómeno, en particular en la ERGE no erosiva y en pacientes con falla o respuesta parcial a IBP. Los antagonistas mGluR5 y los agonistas GABAB han mostrado efecto moderado a las dosis probadas y con porcentajes altos de efectos adversos, por lo que su aplicación en la práctica clínica parece aún lejana.

Referencias

1. Johnson DA, Katz PO, Laine LA, et al. Rabeprazole extended-release 50 mg vs. esomeprazole 40 mg in healing of mild erosive esophagitis: a double-blind randomized trial. Sesión de carteles presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago, IL, USA. Mo 1210.
2. Hori Y, Matsukawa J, Takeuchi T, et al. A study comparing the antisecretory effect of TAK-438, a novel potassium-competitive acid blocker (P-CAB) with lansoprazole in animals. Sesión de carteles presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago, IL, USA. Mo 1186.
3. Rohof WO, Lei A, Hirsch D, et al. Effect of a novel metabotropic glutamate receptor 5 antagonist (AZD2066) on transient lower esophageal sphincter relaxations and reflux episodes in healthy males. Sesión de trabajos orales presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago IL, USA. 318.
4. Bruley des Varannes S, Tutuian R, Roman S, et al. Effect of the mGluR5 negative allosteric modulator ADX10059 as monotherapy, on reflux events and lower esophageal sphincter (LES) function in patients with gastroesophageal reflux disease (GERD). Sesión de carteles presentada en UEGW 2010; octubre 23-27; Barcelona, España. PO 613.
5. Zerbib F, Galmiche JP, Mion F, et al. Efficacy of monotherapy with ADX10059, a mGluR5 negative allosteric modulator, for clinical symptom control in patients with gastro-esophageal reflux disease (GERD). Sesión de carteles presentada en UEGW 2010; octubre 23-27; Barcelona, España. PO 614.
6. Castell DO, Zerbib F, Bruley des Varannes S, et al. Efficacy and tolerability of ADX10059, a mGluR5 negative allosteric modulator as add on therapy to proton pump inhibitors (PPIs) in patients with gastroesophageal reflux disease (GERD). Sesión de carteles presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago, IL, USA. Mo 1185.
7. Shaheen NJ, Denison H, Bjorck K, Silberg DG. Safety profile of a novel -aminobutyric acid type B receptor (GABAB) agonist, lasogaberan, as an add-on to proton pump inhibitor (PPI) therapy in the treatment of gastroesophageal reflux disease in patients who have a partial response to PPI therapy. Sesión de carteles presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago, IL, USA. Mo 1184.
8. Shaheen NJ, Denison H, Bjorck K, et al. Efficacy of a novel -aminobutyric acid type B receptor (GABAB) agonist, lasogaberan, as an add-on to proton pump inhibitor (PPI) therapy in the treatment of gastroesophageal reflux disease in patients who have a partial response to PPI therapy. Sesión de carteles presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago, IL, USA. Mo 1194.
9. Miner P, Silberg DG, Ruth M, et al. Dose-response effect of lasogaberan, a novel -aminobutyric acid type B receptor (GABAB) agonist, on reflux episodes in patients with gastroesophageal reflux disease with symptoms despite proton pump inhibitor treatment. Sesión de carteles presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago, IL, USA. Mo 1188.