



REVISTA DE
GASTROENTEROLOGÍA
DE MÉXICO

www.elsevier.es



■ Tracto digestivo proximal I

Tratamiento farmacológico de la ERGE (inhibidores de la bomba de protones y fármacos antirreflujo)

Francisco Esquivel Ayanegui

Hospital General Miguel Silva. Morelia, Michoacán.

En las dos últimas décadas, los avances en métodos diagnósticos han permitido conocer y subclasificar de mejor manera a los pacientes con síntomas de reflujo. En la actualidad es posible diferenciar a los pacientes que presentan reflujo patológico con enfermedad erosiva (EE) de aquellos que sufren enfermedad no erosiva (ERNE), o bien a los que muestran síntomas extraesofágicos o atípicos de los individuos sintomáticos con reflujo débilmente ácido o alcalino, e incluso a quienes padecen alteraciones de la sensibilidad visceral.

Un diagnóstico más preciso permite definir un tratamiento más específico para cada caso. Indudablemente, en pacientes con EE, ERNE y manifestaciones extraesofágicas o atípicas, la piedra angular del tratamiento son los inhibidores de la bomba de protones (IBP). En los últimos años se han propuesto y definido los esquemas terapéuticos con los IBP para las diferentes formas de presentación del reflujo. La investigación actual se ha centrado en analizar causas de falla o respuesta incompleta al tratamiento y la repercusión clínica del “rebote” ácido, al suspender el fármaco. Además, se halla bajo estudio el desarrollo de nuevos fármacos, sean antiseoretos o moduladores de la motilidad y sensibilidad visceral.

La ERGE refractaria al tratamiento es frecuente (más de 40%) en pacientes que ingieren IBP. Dickman y colaboradores¹ compararon las características clínicas de los sujetos que responden y los pacientes con falla al tratamiento. Se efectuó una valoración, mediante cuestionario

validado e investigación de hábitos personales, datos demográficos, características clínicas y hallazgos endoscópicos para un total de 246 puntos (mujeres, 59.3%; edad promedio, 52 ± 17.2 años), en individuos que tomaban IBP, una o dos dosis diarias. Los pacientes se dividieron en tres grupos: A ($n = 112$), con respuesta completa a dosis única; B ($n = 78$), con falla a dosis única; y C ($n = 56$), con falla a doble dosis. Se consideró la falla cuando había al menos tres episodios de reflujo por semana, durante al menos tres meses, cualquiera que fuera la dosis. El estudio notificó diferencias entre grupos (A vs. B vs. C) para hernia hiatal (33% vs. 51% vs. 52%, respectivamente; $p = 0.01$); esofagitis erosiva (19% vs. 51% vs. 30%, respectivamente; $p < 0.0001$); tos (24% vs. 44% vs. 43%, respectivamente; $p = 0.007$); trastorno del sueño (19% vs. 30% vs. 38%; respectivamente, $p = 0.03$); dolor torácico (21% vs. 35% vs. 41%; $p = 0.01$); infección por *Helicobacter pylori* (25% vs. 33% vs. 48%; $p < 0.0001$) y apego al tratamiento (84% vs. 55% vs. 46%; $p < 0.0001$). Otras variables personales y raciales no mostraron diferencia. Los resultados sugieren que la falla a tratamiento con IBP puede relacionarse en forma significativa con la presencia de síntomas atípicos, gravedad de la enfermedad, presencia de *Helicobacter pylori* y apego al tratamiento.

Se ha considerado que el rebote en la hipersecreción ácida al suspender los IBP se presenta por los efectos tróficos de la hipergastrinemia inducida

por estos fármacos sobre la mucosa oxíntica, hasta cuatro a ocho semanas después de suspender el tratamiento. A este respecto, Fornari y colaboradores² realizaron un estudio prospectivo en 329 pacientes (mujeres, 64%; edad promedio, 47 ± 15 años) que evaluó mediante un cuestionario validado de síntomas y medición de pH de 24 horas la presencia de pirosis y regurgitación la semana anterior al estudio, con una clasificación de cero (asintomáticos) a cinco (síntomas intensos). Se definió la ERGE de acuerdo con los criterios de Montreal, se identificó el número de días entre la suspensión del IBP y la realización de la medición del pH y se obtuvo una reclasificación de cuatro grupos: grupo 1 (no tratados); grupo 2 (siete a 10 días); grupo 3 (11 a 20 días) y grupo 4 (21 a 90 días). Luego de la interrupción del IBP, se detectó la recaída con índice de síntomas mayor en los grupos 2 y 3, en comparación con los grupos 1 y 4 ($p < 0.05$). Cuando se analizó la exposición anormal al ácido en pacientes con ERGE previamente tratados, ésta fue mayor en el grupo 3 (11 a 20 días) respecto del grupo 4 ($p < 0.05$). Los resultados sugieren que la suspensión de los IBP puede exacerbar los síntomas de reflujo, entre los siete y 10 días posteriores, así como la exposición anormal al ácido entre los 11 y 20 días, con atenuación posterior de ambos efectos. Falta valorar si esta secuencia, iniciada con el “rebote” después de la interrupción del fármaco y seguida por un efecto protector tardío, apoya los resultados de este trabajo.

Metz y colaboradores³ condujeron un estudio en el cual los pacientes con esofagitis erosiva y negativos a *Helicobacter pylori* (Hp-) recibieron IBP en tratamientos de cuatro a ocho semanas con dexlansoprazol (DEX: 60 a 90 mg) o lansoprazol (LAN: 30 mg), y luego se asignaron a esquemas de mantenimiento con placebo. Se compararon los niveles de gastrina basales y de seguimiento y la intensidad de la pirosis en 24 horas, antes de la asignación a esquema de cicatrización y luego de recibir placebo en los protocolos de seguimiento. En los meses uno y tres después de la asignación a placebo, los valores promedio de gastrina no se modificaron respecto de los basales, lo cual mostró que la gastrina se normalizó dentro del primer mes después de suspender los IBP y permanecieron estables. La intensidad de la pirosis al primer mes de mantenimiento fue significativamente menor que la basal a pesar de la falta de IBP. La intensidad de la pirosis en pacientes curados a las cuatro

u ocho semanas con DEX o LAN fue similar, lo cual sugiere que la exposición prolongada o una terapia más potente no se relacionaron con “rebote”. Se concluyó que el rebote en la hipersecreción de ácido probablemente no ocurre en personas con esofagitis erosiva y Hp-, dentro de las ocho semanas siguientes a la discontinuación de los IBP.

Dentro de los nuevos fármacos para controlar la ERGE, Chowers y colaboradores⁴ presentaron su experiencia inicial en individuos sanos y el efecto farmacodinámico de un nuevo compuesto (VECAM[™]) que combina en un solo producto omeprazol (20 o 40 mg) con ácido succínico (300 mg); este último induce secreción de ácido dependiente de la dosis, por lo que al añadirse a la misma fórmula puede incrementar la actividad de los IBP. Se investiga el efecto del VECAM en 20 y 40 mg, dosis nocturna sin alimento u omeprazol (20 mg) antes del desayuno, en estudio abierto, aleatorio y cruzado, con 36 individuos sanos. Cada tratamiento se administró por cinco días, con un periodo de limpieza de 21 a 25 días entre cada tratamiento y se estableció vigilancia del pH intragástrico después de la quinta dosis. Al analizar el valor promedio de la proporción de tiempo con pH mayor de cuatro, el VECAM (40 mg) fue superior a la dosificación de 20 mg (65.7 vs. 49.1; $p < 0.0001$) y omeprazol 20 (65.7 vs. 47.6; $p = 0.005$), durante 24 horas y también en el periodo nocturno. El VECAM a dosis de 20 mg fue superior al omeprazol de 20 mg durante el periodo nocturno (38.8 vs. 27.2; $p = 0.0069$). No se detectaron efectos adversos y se concluyó que este nuevo compuesto facilita la administración nocturna, efectiva e independiente de alimento, con mejor control del pH intragástrico de 24 horas y durante el periodo nocturno, por lo que debe probarse ahora en la ERGE.

En la actualidad se desarrollan nuevos anti-secretores con efectos más potentes y duraderos, sin las desventajas farmacológicas de los IBP. De estos últimos se han probado los bloqueadores de ácido competitivos con potasio (BAC-P), tanto *in vitro* como en animales, y han permitido conocer en los estudios de fases I y II aspectos importantes de la farmacocinética de estos compuestos. Shim y colaboradores⁵ investigaron *in vitro* el mecanismo inhibitorio de Tak-438 al determinar la estabilidad y estequiometría de la unión de Tak-438 a la H⁺,K⁺-ATP-asa gástrica, y encontraron que la unión firme de Tak-438 a la H⁺,K⁺-ATP-asa del estómago de cerdo, con inhibición de la actividad enzimática,

puede extrapolarse a una inhibición de la secreción ácida, mayor y más prolongada. En otro trabajo, Hori y colaboradores⁶ exploraron *in vitro* y en ratas las propiedades farmacológicas del nuevo BAC-P (Tak-438) sobre la secreción ácida estimulada por histamina y las compararon con las del lansoprazol y SCH28080 (prototipo de BAC-P). Los experimentos *in vitro* se realizaron en H⁺, K⁺-ATPasa gástrica porcina bajo diferentes condiciones y los estudios *in vivo*, mediante estímulo de la secreción ácida en ratas, con histamina, HCl y 2-desoxi-D-glucosa. Se comprobó que la inhibición por Tak-438 y SCH28080 es reversible de manera competitiva con K⁺, algo diferente a lo que sucede con el lansoprazol. El Tak-438 inhibió por completo la secreción ácida basal y estimulada en ratas y su efecto fue más potente respecto del lansoprazol. Los resultados de este trabajo indican que el nuevo BAC-P, Tak-438, ejerce una acción inhibitoria sobre la secreción de ácido más potente y duradera en comparación con lansoprazol y SCH28080. Este nuevo antisecretores podría tener ventajas sobre los IBP actuales y tal vez sea una opción futura para el control de las enfermedades relacionadas con el ácido, como la ERGE. Debido a que más de 40% de los pacientes con ERGE permanece sintomático a pesar de los IBP, se han probado y se investigan en la actualidad otros fármacos con diferentes mecanismos de acción para el control del reflujo.

Los agonistas de los receptores del ácido gamma-aminobutírico (GABA) anulan la liberación de neurotransmisores en el esfínter esofágico inferior (EEI) y reducen las relajaciones transitorias; durante los últimos años se ha probado el baclofeno en el tratamiento del reflujo. Xenodermetropoulos y colaboradores⁷ realizaron una revisión sistemática para valorar la evidencia en trabajos aleatorios y controlados de la eficacia y seguridad del baclofeno en el tratamiento de la ERGE. La revisión de 20 años en diferentes bases de datos sólo produjo cinco trabajos aleatorios, controlados y comparativos con placebo en pacientes adultos. Se detectaron inconsistencias de reporte de datos, así como heterogeneidad significativa en la metodología y determinación de objetivos finales, que dificultaron el análisis. En tres estudios que utilizaron una dosis única del baclofeno (40 mg vía oral) se demostró un efecto modesto pero una reducción significativa del número de episodios de reflujo, evaluados por impedancia, durante más de 12 horas, luego de una comida generadora de reflujo. En

dos de estos trabajos también se documentó menor porcentaje de tiempo con pH intragástrico menor de cuatro. De los dos estudios restantes, en uno se administró baclofeno solo, a dosis mayor de 60 mg durante cuatro semanas, y en el otro se combinó el baclofeno con IBP por 12 semanas, con resultados semejantes a los descritos. Aun cuando el baclofeno mejoró algunos de los objetivos valorados, no se ha indicado que produzca mejoría sintomática significativa y además se han notificado más efectos colaterales respecto del placebo, en particular fatiga, náusea y somnolencia.

En la actualidad se investiga un profármaco del R-baclofeno (RB), el arbaclofeno placarbilo (AP), que en estudios de fase II produjo con dosis única reducción de los episodios de reflujo posprandial y los síntomas de ERGE. Lal y colaboradores⁸ estudiaron la farmacocinética y farmacodinamia del AP en 156 pacientes con ERGE, 98 sin antecedentes de consumo de IBP y 98 respondedores sintomáticos a los IBP. Los autores encontraron que luego de la administración de 20, 40 o 60 mg en dosis única o 30 mg dos veces al día posterior al alimento, el AP se absorbe bien y se convierte con rapidez en RB. La eficacia del AP para atenuar los episodios de reflujo en sujetos con ERGE que responden a los IBP se vincula con la dosis de AP y el nivel sanguíneo de RB. En relación con este mismo compuesto, Vakil y colaboradores,⁹ en un estudio multicéntrico, aleatorio, doble ciego y controlado, valoraron la eficacia y seguridad de varias dosis de AP en 156 sujetos con reflujo sintomático, 98 sin tratamiento y 98 con respuesta a los IBP. Todos los fármacos antirreflujo se descontinuaron dos semanas antes y a continuación los pacientes se asignaron para recibir 20, 40 o 60 mg en dosis única o 30 mg dos veces al día. El objetivo primario de eficacia era la modificación del número de episodios de reflujo por semana, a partir de la determinación basal y durante cuatro semanas. Además, un análisis secundario incluyó la cuantificación del porcentaje de cambio en los episodios semanales de reflujo a partir del basal. Del total de pacientes, 140 terminaron el estudio, en 11 se interrumpió el tratamiento por episodios adversos, tres se perdieron en el seguimiento y dos suspendieron el fármaco por decisión propia. Al evaluar la eficacia, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el objetivo primario de eficacia, en comparación con el placebo. En relación con la seguridad y la tolerabilidad, la proporción de sujetos

que refirieron al menos un episodio adverso fue similar tanto con placebo como con los diferentes grupos de tratamiento. Los episodios adversos fueron leves o moderados en intensidad y mayores en el grupo que recibió AP de 30 mg dos veces al día. En este trabajo inicial con AP se concluyó que es seguro y bien tolerado, a todas las dosis de prueba, y sólo se incrementaron los efectos con la dosis de 60 mg diarios. Se requieren estudios posteriores con AP, ya que la eficacia informada en el estudio previo sugiere una potencial utilidad en personas con ERGE sin respuesta a los IBP.

Por último, se analizan dos trabajos presentados por investigadores franceses en los que se estudia un modulador alostérico negativo (MAN) del receptor 5 del glutamato metabotrópico (mGluR5), ADX10059, un compuesto que en investigaciones previas ha mostrado ser eficaz para reducir los episodios de reflujo y la exposición esofágica al ácido en voluntarios sanos. Zerbib y colaboradores¹⁰ evaluaron en un estudio multicéntrico, aleatorio, doble ciego y controlado con placebo la eficacia y tolerabilidad del ADX10059 como monoterapia en 103 pacientes que previamente respondieron a los IBP. Además de la valoración de los síntomas de reflujo, en 24 pacientes se midió el pH con impedancia y manometría los días uno y 15 del tratamiento. Los resultados de este trabajo mostraron que el ADX10059 es eficaz en el alivio de los síntomas de reflujo y reduce el requerimiento de prescripción antiácida de rescate. El índice de sucesos adversos leves a moderados con ADX10059 fue mayor en comparación con el placebo: fatiga (16%), vértigo (12%), dolor abdominal alto (10%) y trastornos del sueño (6%). No se encontraron alteraciones sanguíneas, hepáticas o cardiovasculares. En este mismo grupo de pacientes, Bruley des Varannes y colaboradores¹¹ comunicaron los efectos de la administración de 120 mg de ADX10059 o placebo sobre la función del EEI, valorada mediante determinación del pH con impedancia y manometría del esfínter (cuatro horas) y hallaron que este novedoso MAN-mGluR5:ADX10059 redujo de manera significativa el número total de episodios de

reflujo en comparación con el placebo (38.7% vs. 58.4%, respectivamente) en pacientes con ERGE, y por lo tanto el efecto benéfico en el control de síntomas. Se concluyó que la inhibición del reflujo con ADX10059 puede tener un lugar promisorio en el tratamiento.

Como se advierte en el presente resumen, la investigación actual tiende a evaluar los mecanismos de falla al tratamiento con IBP y los factores que contribuyen al “rebote ácido” al suprimir los IBP. Además, se desarrollan ahora nuevos anti-secretores y se encuentran en etapa de evaluación nuevos compuestos, con mecanismo de acción enfocado en las alteraciones motoras y sensitivas vinculadas con la ERGE.

Referencias

- Dickman RM, Boaz M, Aizic S, et al. Comparison of clinical characteristics of patients with gastroesophageal reflux disease (GERD) who failed versus those who fully respond to proton pump inhibitor (PPI) therapy. *Gastroenterology* 2010;138(Suppl 1):S649.
- Fornari F, Fagundes RB, Goldani HA, et al. Evidence that PPI withdrawal may exacerbate symptoms and increase esophageal acid exposure in patients with gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2010;138(Suppl 1):S-655.
- Metz DC, Pilmer BL, Han C, et al. Lack of acid and symptom rebound after withdrawal of 4 to 8 weeks of dexlansoprazol MR or lansoprazol therapy. *Gastroenterology* 2010;138(Suppl 1):S-652.
- Chowers Y, Atarot T, Naveh M, et al. Vecam™: superior control of nighttime acid secretion, towards a novel treatment for nighttime heartburn. *Gastroenterology* 2010;138(Suppl 1):S-651.
- Shin JM, Munson K, Sachs G. Mechanism of inhibition of the gastric H⁺-K⁺-ATPase by a novel K⁺-competitive acid blocker Tak-438. *Gastroenterology* 2010;138(Suppl 1):S-651-652.
- Hori Y, Matsukawa J, Tsukimi Y, et al. Effects of Tak-438, a novel potassium-competitive acid blocker (P-Cab), on gastric acid secretion in animals. *Gastroenterology* 2010;138(Suppl 1):S-649.
- Xenodemetropoulos T, Khan KJ, Leontiadis GI, et al. The gamma-aminobutyric acid (GABA) receptor agonist baclofen in the treatment of gastroesophageal reflux disease (GERD): a systematic review. *Gastroenterology* 2010;138(Suppl 1):S-650.
- Lal R, Kshirsagar S, Huff FJ, et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of arbaclofenPlacarbil, a novel reflux inhibitor, in subjects with GERD. *Gastroenterology* 2010;138(Suppl 1):S-652.
- Vakil N, Kahrilas PJ, Castell DO, et al. ArbaclofenPlacarbil, a novel reflux inhibitor, is safe and well tolerated at efficacious doses in subjects with gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2010;138(Suppl 1):S-651.
- Zerbib F, Galmiche JP, Mion F, et al. Clinical efficacy and tolerability of monotherapy with ADX10059, a mGluR5 negative allosteric modulator, for symptom control in patients with gastroesophageal reflux disease (GERD). *Gastroenterology* 2010;138(Suppl 1):S-648.
- Bruley des Varannes S, Tutuian R, Roman S, et al. Effect of mGluR5 negative allosteric modulator (NAM) ADX10059, monotherapy, on reflux events and lower esophageal sphincter (LES) function in patients with gastro-esophageal reflux disease (GERD). *Gastroenterology* 2010;138(Suppl 1):S-13.