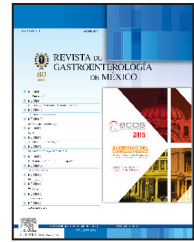


REVISTA DE
GASTROENTEROLOGÍA
DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



ENFERMEDADES ESOFÁGICAS

ERGE refractaria y seguridad de los IBP

F. M. Huerta-Iga

Hospital Ángeles Torreón

Recibido el 26 de mayo de 2015; aceptado el 8 de junio de 2015

Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) refractaria

La falta de eficacia de los inhibidores de la bomba de protones (IBP) para el control de los síntomas en algunos casos de ERGE sigue siendo motivo de estudio. Aunque en la mayoría de estos pacientes se trata de condiciones ajenas a la ERGE, existe un subgrupo que realmente necesita un proceso diagnóstico más elaborado y un tratamiento específico para cada condición en particular.

Epidemiología y presentación clínica. Se presenta un trabajo del grupo de los doctores Kahrilas y Pandolfino¹ cuyo objetivo fue describir características demográficas, patrones manométricos y de pH-impedancia de los pacientes con ERGE que no responden a IBP. Se incluyeron 80 pacientes (30 hombres, edad promedio 51 años, IMC de 29.5 kg/m²) a quienes les fueron realizadas endoscopia superior, manometría de alta resolución (MAR) y pH-impedancia. Los pacientes fueron clasificados en tres grupos: reflujo ácido persistente [exposición esofágica al ácido (EEA) con pH < 4 por > 5% del tiempo], esófago sensible al ácido [EEA < 5% con índice de síntomas (IS) ≥ 50%] y pirosis funcional (EEA < 5% con IS ≥ 50%). Tomando en cuenta los patrones observados en la impedancia, los eventos de reflujo se clasificaron en siete tipos diferentes: eructo, eructo supragástrico, reflujo que inicia con eructo, reflujo inducido por eructo supragástrico, reflujo asociado con eructo, reflujo asociado con eructo supragástrico, reflujo líquido proximal, reflujo líquido distal y reflujo inducido por deglución. Ocho pacientes (10%) tuvieron reflujo ácido persistente,

29 (36.2%) esófago sensible al ácido y 43 (53.8%) pirosis funcional. El promedio de la EEA fue de 0.5% (0.0-35.5%) y el número de reflujo 45 (4-221). Los pacientes con reflujo ácido persistente tuvieron menor motilidad esofágica normal comparados con los otros dos grupos (29 vs. 46%, p < 0.01) y menos eructos supragástricos (25 vs. 60%, p = 0.067). Los autores concluyen que los patrones mecánicos del reflujo son muy heterogéneos en los pacientes refractarios y que los reflujo líquidos son los más frecuentes y se asocian más con eructos gástricos y supragástricos.

Otro estudio² analizó mediante manometría esofágica y pH-impedancia de 24 h los síntomas de 94 pacientes (50 mujeres, con edad promedio de 48.5 años) con reflujo refractario e identificó a 41 pacientes (43.66%) con ERGE, 21 (22.3%) con esófago sensible al ácido, 28 (29.8%) con pirosis funcional, 2 (2.1%) con dolor torácico funcional, una rumiación (1.06%) y una acalasia (1.06%). Los autores confirman que al menos uno de cada tres pacientes con ERGE refractaria no tiene esta enfermedad.

De hecho, un trabajo³ que estudió a 66 pacientes (44% hombres con edad promedio de 50 años) sin uso de IBP durante 10 días mediante endoscopia superior y pH Bravo por 96 h, además de cuestionarios GERDQ, hipersensibilidad, hipervigilancia y estrés psicológico, encontró que la hipervigilancia y la conciencia corporal están elevadas en todos los fenotipos de ERGE y explican al menos 50% de la severidad de los síntomas reportados. Los autores concluyen que los aspectos psicológicos pueden dirigir los síntomas referidos independientemente de los parámetros fisiológicos.

Autor de correspondencia: Paseo del Tecnológico 909-350, Col. Residencial Tecnológico, Torreón, Coahuila, C.P. 27250. Teléfono: (871)222-5411.

Correo electrónico: fhuertaiga@gmail.com (F. M. Huerta-Iga)

Fisiopatología. Referente a la fisiopatología de la ERGE refractaria, se confirma que el polimorfismo CYP2C19 que metaboliza rápidamente los IBP es un predictor para esta condición. Un meta-análisis⁴ que revisó 18 de 130 estudios publicados en Asia, Medio Oriente y Europa, utilizando todos los tipos de IBP, encontró una eficacia global para el control de síntomas de ERGE de 61% en el análisis de intención de tratar y de 69.9% en el análisis por protocolo. La eficacia difirió significativamente ($p < 0.001$) con base en el genotipo CYP2C19; para los metabolizadores rápidos fue de 54.7%, para los intermedios de 63.5% y para los lentos de 68.1%. Un trabajo⁵ que exploró la relación entre las degluciones y el patrón de ERGE en pacientes no respondedores comparó mediante pH-impedancia a 30 de estos pacientes contra 50 respondedores. Se confirmó EEA anormal en 9 (30%) pacientes no respondedores y en 29 (58%) respondedores. Se logró determinar durante el estudio que los no respondedores tuvieron mayor número de degluciones que los no respondedores (445 ± 12 vs. 381 ± 89 , $p < 0.05$), con un promedio de 19 ± 4.9 de degluciones por hora vs. 16.6 ± 3.9 de los respondedores. Las degluciones fueron seguidas de eventos de reflujo después de $56.5 + 18.4$ seg en los no respondedores vs. $75 + 22.8$ en los respondedores ($p < 0.01$). El grupo del Dr. Kahrilas⁶ presenta un trabajo en el que, mediante manometría de alta resolución y pH-impedancia de 24 h, estudiaron a 92 pacientes (39 hombres con edad promedio de 52 años) que no respondieron al uso de IBP. Los síntomas se consideraron positivos si ocurrían dentro de los primeros 5 min posteriores al reflujo. Se analizaron 5,073 eventos de reflujo de los cuales sólo 431 (8.5%) se asociaron con síntomas. La motilidad esofágica inefectiva fue el trastorno motor más frecuente (44%), sobre todo en pacientes con reflujo líquido distal. También se presenta un trabajo⁷ que evalúa la integridad de la mucosa esofágica en pacientes con ERGE que no responden a IBP mediante impedancia intraluminal basal. A un total de 27 pacientes con ERGE refractaria (7 hombres, 48 ± 4 años) y 25 voluntarios sanos (14 hombres, 50 ± 3 años), todos tomando IBP, les fueron medidos durante 30 seg los niveles basales de impedancia cada 30 min a los 3, 5 y 15 cm proximales al borde superior del EEI. A pesar del uso de IBP, la EEA de los pacientes con ERGE fue superior a la encontrada en voluntarios sanos (0 vs. 1.1%, $p < 0.0001$). La impedancia basal fue significativamente menor a los 3 y 5 cm en los pacientes con ERGE, especialmente en aquéllos con EEA patológica ($r = -0.43$, $p = 0.01$). Los autores concluyen que un subgrupo de pacientes con ERGE refractaria tiene valores de impedancia intraluminal basal menores en el esófago distal y que pueden estar relacionados con la presencia de reflujo ácido residual. De hecho, el reflujo líquido distal se confirma como más frecuente en otro estudio,⁸ en el que además se establece que las relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior (RTEEI) son el mecanismo fisiopatológico más frecuente de reflujo (60%), sobre todo en el periodo postprandial (determinado por MAR 1 h después de los alimentos) y que se asocia con todos los patrones de impedancia.

Tratamiento. En cuanto al tratamiento de los pacientes que no responden adecuadamente a los IBP, se presentó un trabajo⁹ que incluyó a un total de 134 pacientes (35% hombres con edad promedio de 56.4 años e IMC de 28.1) sin

control adecuado de sus síntomas a pesar de estar tomando IBP a dosis normal y a quienes se agregó alginato concentrado o placebo durante 7 días. Se valoró la respuesta clínica con base en un cuestionario de pirosis, regurgitación y dispepsia. Ambos grupos reportaron reducción significativa en la calificación de los cuestionarios, la cual fue mayor en el grupo de alginato ($p < 0.0001$). Los autores sugieren que esta estrategia terapéutica puede reducir frecuencia e intensidad y número de noches libres de los síntomas en pacientes que no tienen control completo con los IBP a dosis normales.

En cuanto al tratamiento quirúrgico, se evaluó la utilidad de la pH-impedancia preoperatoria como predictor de resultados en la funduplicatura tipo Toupet en pacientes con síntomas refractarios.¹⁰ Se incluyeron 35 pacientes (19 mujeres con edad promedio de 46 años) con pH-impedancia preoperatoria utilizando dosis doble de IBP. La falla de la funduplicatura fue definida con base en un score de Vissick > 2 . Después de un seguimiento de 40.5 meses en promedio (7-101.2), ocho pacientes (22.9%) fueron considerados como falla. Comparativamente con los casos exitosos, las fallas ocurrieron en pacientes más jóvenes (34.5 vs. 47 años, $p = 0.08$) con uso de IBP (75 vs. 22% , $p = 0.01$). Siete de estos ocho pacientes que fallaron (87.5%) tuvieron una pH-impedancia positiva con doble dosis de IBP antes de la cirugía. La probabilidad de asociación con el síntoma regurgitación fue el único parámetro preoperatorio relacionado con la buena evolución posoperatoria (0/8 vs. 11/27, $p = 0.037$).

Seguridad de los IBP

El uso prolongado de IBP se ha asociado con eventos adversos como aumento de las infecciones de las vías respiratorias superiores, *Clostridium difficile* y fracturas. A este respecto, algunos trabajos¹¹ reportan no haber encontrado diferencia en la densidad mineral del hueso o en los marcadores de metabolismo óseo en consumidores crónicos de IBP, hecho que es apoyado por un trabajo¹² que detectó 124,799 casos de fracturas incidentales no osteoporóticas de un universo de 730,442 pacientes, con RR de 1.13 en niños y de 1.39 en adultos jóvenes. De forma contradictoria, otro estudio¹³ no encontró asociación significativa entre el uso prolongado de IBP y fracturas de cadera, muñeca o columna en hombres mayores de 55 años de edad e incluso les confiere un papel protector. Un hecho real¹⁴ es que más de la mitad de los residentes en asilos de Estados Unidos utilizan los IBP sin alguna indicación médica específica. Sin este abuso, se pudiera modificar la incidencia de eventos adversos de manera significativa.

Financiamiento

No se recibió financiamiento para la elaboración de este trabajo.

Conflicto de intereses

El autor no tiene ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Roman S, Keefer L, Imam HM, et al. Phenotypes of PPI non-responders using esophageal pH-impedance monitoring: How are they different? *Gastroenterology* 2015; 148(4 Suppl 1):S-737.
2. Herregods T, Troelstra MA, Weijenborg PW, et al. Patients with refractory reflux symptoms often do not have GERD. *Gastroenterology* 2015; 148(4 Suppl 1):S-608.
3. Keefer L, Craft J, Dowjotas K, et al. Symptom reporting among PPI non responders may be driven by esophageal hypervigilance and not reflux phenotype. *Gastroenterology* 2015; 148(4 Suppl 1):S-147.
4. Ichikawa H, Sugimoto M, Sahara S, et al. Being a CYP2C19 rapid metabolizer is a risk factor of becoming refractory to proton pump inhibitor therapy for GERD/NERD: Meta-analysis. *Gastroenterology* 2015; 148(4 Suppl 1):S-619.
5. Ribolsi M, Balestrieri P, Di Biasio F, et al. Increased frequency of swallows during 24 hours in NERD non responders to proton pump inhibitors. *Gastroenterology* 2015; 148(4 Suppl 1):S-610.
6. Roman S, Pandolfino JE, Martinovich Z, et al. Reflux associated with symptoms. Does the impedance pattern matter? *Gastroenterology* 2015; 148(4 Suppl 1):S-737.
7. Cocca S, Pauwels A, Roman S, et al. Impaired esophageal mucosa integrity in refractory reflux disease patients on proton pump inhibitors. A role for residual reflux? *Gastroenterology* 2015; 148(4 Suppl 1):S-99.
8. Bortoli ND, Imam HM, Keefer L, et al. Detection of reflux mechanisms in PPI non-responder patients: Post prandial High Resolution Impedance Manometry (HRIM) Study. *Gastroenterology* 2015; 148(4 Suppl 1):S-611-S-612.
9. Reimer C, Ng B, Smith G, et al. Concentrated alginate as add-on therapy in gastro-esophageal reflux disease (GERD) patients with inadequate response to once daily proton pump inhibitor (PPI): A multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Gastroenterology* 2015; 148(4 Suppl 1):S-135-S-136.
10. Desjardin M, Luc G, Collet D, et al. Can 24 hour pH-impedance monitoring on therapy predict outcome of laparoscopic fundoplication in patients with refractory reflux symptoms? *Gastroenterology* 2015; 148(4 Suppl 1):S-147.
11. Targownik L, Luo Y, Goertzen A, et al. Comparing bone structure and bone metabolism between long-term proton pump inhibitor users and non-users. *Gastroenterology* 2015; 148(4 Suppl 1):S-153.
12. Freedberg DE, Haynes K, Denburg M, et al. Use of proton pump inhibitors is associated with non-osteoporotic fractures: A population-based study. *Gastroenterology* 2015; 148(4 Suppl 1):S-619-S-620.
13. Sheikh M, Kumar R, Boggess M, et al. Breaking news: Older men tend to have less fractures with PPI use. *Gastroenterology* 2015; 148(4 Suppl 1):S-622.
14. Rane PP, Guha S, Chatterjee S, et al. Prevalence and predictors of non-evidence based proton pump inhibitor use among elderly nursing home residents in the USA. *Gastroenterology* 2015; 148(4 Suppl 1):S-619, S-95-S-96.