

ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTRO-ESOFÁGICO (ERGE): MANEJO DEL PACIENTE REFRACTARIO.

Patricia Vidal Cancino*.

DEFINICIÓN

Los pacientes son refractarios a la terapia cuando:

- Los síntomas persisten,
- Las lesiones de la mucosa no cicatrizan, o
- Persiste la exposición ácida al esófago.

Los pacientes pueden ser refractarios:

- desde el inicio de la terapia (no logrando el control de los síntomas), o
- Desarrollar recaídas durante la terapia de mantenimiento, después de un período de tiempo variable.

EFICACIA DE LA TERAPIA MÉDICA PARA ERGE

La terapia debe ser individualizada, de acuerdo a la severidad de la enfermedad y respuesta al tratamiento. La curación de la esofagitis por reflujo y el alivio de los síntomas se relaciona directamente con el porcentaje de tiempo que el pH gástrico se mantiene a un pH inferior a 4 en las 24 horas.

La cantidad de ácido expuesto a la mucosa esofágica es inversamente proporcional al grado de pH gástrico control.

Los antagonistas de los receptores H₂ de la histamina (ARH₂) se caracterizan entre otras por tener una necesidad de dosificación frecuente, desarrollo de tolerancia, interacción medicamentosa con la ingesta de alimentos. Inhiben la secreción gástrica en ayunas o en la noche. Las dosis estándar alivian los síntomas y curan la esofagitis después de 8 semanas de terapia en un 40 a 60% de los pacientes.

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) son fármacos más potentes y son efectivos en ERGE severa y complicada. La dosis estándar de IBP, omeprazol 20mg, lanzoprazol 30mg, pantoprazol 40mg y rabeprazol 20mg una vez al día, alivia y cura la esofagitis por reflujo en un 80 a 90% dentro de las 8 semanas. La terapia de mantenimiento con IBP es superior a ARH₂s, manteniendo un 80 a 90% de curación y asintomático durante 12 meses.

El Omeprazol 40mg o lanzoprazole 60mg administrados diariamente incrementan el porcentaje de curación en grupos no selectos de pacientes con ERGE. Lo mismo pasa con las nuevas drogas.

PERFIL FARMACOLÓGICO DE LOS IBP.

Tienen un tiempo de vida media corta ($t_{1/2}=0.6-2.9h$), son bases débiles, se concentran (1000 veces)

en los canalículos secretores de las células parietales, donde con el agregado de un protón, son convertidos en sus formas activas. Estas se ligan covalentemente al residuo de cisteína (Cys 813) de la subunidad alfa de la ATPasa de H⁺ y K⁺, inhibiendo irreversiblemente la secreción de ácido. La relación del tiempo entre el nivel plasmático pico y su efecto sobre la acidez gástrica es indirecta, la supresión del ácido llega a ser óptima cuando el fármaco no se detecta en plasma. La capacidad secretora del ácido es restaurada únicamente cuando se sintetizan nuevas moléculas de ATPasa e insertadas en la membrana apical de la célula parietal.

LOS IBP PUEDEN FALLAR EN EL CONTROL DEL PH GÁSTRICO.

Hay considerable variación interindividual del efecto de los IBP sobre la supresión del pH gástrico. Las razones incluyen:

1. La biodisponibilidad oral de los IBP varía considerablemente entre los sujetos, y pueden ser disminuidos cuando se administra con los alimentos o antiácidos.
2. Únicamente las ATPasas secretadas activamente son inhibidas por IBP. Se deben administrar 15 a 30 minutos antes de los alimentos.
3. En pacientes con gastritis que compromete el cuerpo gástrico asociado a *H. pylori*, el pH control de IBP está incrementado. Pacientes con *H. pylori* negativo son más probables a tener pH control incompleto con dosis estándar de IBP.
4. Los IBP se metabolizan en el hígado por los citocromo P-450 2C, aunque las interacciones farmacocinéticas no son comunes, hay considerable variación genética en la capacidad enzimática. La tasa de metabolismo reducido en metabolizadores lentos o intermedios del omeprazol determinarán parcialmente el efecto de los IBP sobre la acidez gástrica. Los metabolizadores rápidos de omeprazole muestran efectos más bajos de IBPs sobre la acidez gástrica que los metabolizadores lentos o intermedios.
5. Los hipersecretores pueden mostrar efectos más bajos de los IBPs, pero la hipersecreción no es común en pacientes con ERGE.
6. Hay un pequeño número de pacientes que son resistentes a IBPs, sugiriendo una anomalía de la bomba de protones, pero que aún no se ha identificado.

Aún cuando se administra IBP dos veces al día, una proporción de pacientes pueden tener períodos largos con pH<4.0. Esto se ve comúnmente en la noche, entre la medianoche y 6 a.m.

* Médico Asistente. Departamento del Aparato Digestivo. HNERM. Essalud.

OTRAS RAZONES POR LAS QUE IBPs PUEDEN FALLAR.

Aún cuando se ha logrado una adecuada supresión del ácido, hay casos en que la terapia con IBPs fracasa o parece fallar. Algunos pacientes son muy sensibles a breves episodios de exposición al ácido. Si la monitorización prolongada del pH demuestra que el pH gástrico está bien controlado y los síntomas no están asociados con el tiempo de exposición al ácido, se dan las siguientes explicaciones:

1. El diagnóstico de ERGE es incorrecto.
2. Los pacientes con ERGE frecuentemente tienen otros síntomas, incluyendo distensión abdominal, saciedad precoz y náusea. Estos síntomas pueden o no responder a IBPs y pueden ser desenmascarados cuando los síntomas de reflujo mejoran.
3. Algunos pacientes responden en forma lenta y necesitan de más tiempo para llegar a ser asintomáticos. Esto es particularmente cierto con los síntomas atípicos.
4. La estasis gástrica, disfunción del esfínter esofágico inferior o peristalsis esofágica inefectiva puede contribuir a la persistencia de los síntomas, presumiblemente por la prolongada exposición al ácido.

IMPORTANCIA DE LA REFRACTORIEDAD MÉDICA.

El uso extensivo del tratamiento empírico con IBPs en pacientes con sospecha de ERGE tiende a maximizar la aparente incidencia de resistencia a la terapia médica debido a su uso en pacientes que no tienen ERGE.

Ensayos clínicos controlados con dosis estándar de IBPs en pacientes con esofagitis por reflujo verificados endoscópicamente, muestran que la falla de control de síntomas ocurre en 10 a 20% después de 8 semanas de terapia. Con altas dosis y administradas 2 veces al día, uno puede esperar porcentajes más bajos.

Los síntomas resistentes a IBPs BID son típicamente vistos en "refluentes" nocturnos. Estos pacientes son proclives a tener esófago de Barrett y/o presión baja del EEI y motilidad esofágica inefectiva.

DIAGNÓSTICO DEL PACIENTE REFRACTARIO.

Se debe realizar monitorización del pH esofágico y gástrico durante 24 horas sin suspender el tratamiento. Registrando simultáneamente el pH gástrico y esofágico, puede valorarse la eficacia de los IBPs en el control del pH gástrico y el efecto resultante del esófago a la exposición del ácido. Repetir pH-metría cuando se incrementa la dosis, seguidos por ajuste de la medicación para lograr un pH adecuado y control del reflujo en el paciente.

Es importante valorar la relación temporal entre los episodios de reflujo y los síntomas. Si los síntomas continúan en ausencia de reflujo ácido excluye a éste como causa contribuyente. Si el diagnóstico de ERGE fue hecho sin previa pH-metría o endoscopia, repetir la pH-metría después de suspender la medicación por lo menos 7 días. En otros casos, puede indicarse la endoscopia.

El reflujo gastroesofágico no ácido, no puede ser excluido por pH-metría. El reflujo del contenido duodenal ocurre frecuentemente sin alteración en la acidez esofágica, con rango de pH de 4 a 7. El reflujo no ácido del duodeno puede ser diagnosticado por Bilitec 2000, un

método espectrofotométrico que detecta bilirrubina. La medición de la impedancia en el esófago puede detectar fluido retrógrado y movimiento de gas y con ello diagnosticar reflujo gastroesofágico en pacientes bajo terapia supresiva de ácido efectiva.

Los pacientes refractarios pueden clasificarse en:

1. pacientes que no tienen ERGE
2. pacientes con ERGE, pero que ERGE no es la causa de persistencia de los síntomas
3. pacientes con ERGE, quienes tienen una inadecuada supresión del ácido.

Pacientes del grupo 3 representan los verdaderos refractarios al tratamiento médico y deben ser manejados primariamente con una terapia médica más agresiva o quirúrgica. Esto lo revisamos en otro trabajo.

OPTIMIZACIÓN DE LA TERAPIA MÉDICA.

Cuando encontremos a un paciente con inadecuada mejoría de síntomas de ERGE, el paso básico debe ser incrementar la dosis de IBPs. Dosis de dos veces al día u omeprazol 40mg en la comida es significativamente más efectivo para controlar la acidez gástrica nocturna y evitar el reflujo ácido, que doblar la dosis de la mañana.

El paciente debe tomar su medicación antes de los alimentos, para ser más efectivos. No ingerir una comida copiosa en la noche o acostarse inmediatamente, porque pueden inducir reflujo nocturno.

Si el paciente continúa sintomático o no curó, un estudio de pH gástrico y esofágico de 24 horas se indicará sin suspender la medicación y de acuerdo a los resultados, se modificará el régimen terapéutico.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO.

En las dos últimas décadas se han visto apreciables progresos en la técnica quirúrgica, incluyendo la introducción de la cirugía laparoscópica con una tasa de éxito de más del 90%. En estudio multicéntrico europeo, se comparó la funduplicatura de Nissen abierta con omeprazole 20 a 60mg/d en pacientes con reflujo gastroesofágico erosivo. El control de la pirosis es casi idéntico en ambos grupos, pero el estudio claramente muestra la necesidad de incrementar la dosis de omeprazol en algunos pacientes. Un subgrupo de pacientes no mejoró inicialmente con omeprazol 40mg/d y se le ofreció cirugía antirreflujo.

Los pacientes resistentes a la terapia médica convencional son referidos para tratamiento quirúrgico, pero el candidato ideal para la funduplicatura es el paciente que responde a la terapia con IBPs y que prefiere la cirugía. Pacientes que pueden mostrar por pH-metría como resistente a IBPs y pacientes con alta sospecha de reflujo no ácido persistente deben ser candidatos potenciales para funduplicatura.

Una completa evaluación prequirúrgica es importante, incluyendo manometría y pH-metría como revisaremos más adelante.

BIBLIOGRAFÍA

- * Resumen basado en la semana americana digestiva de 2002, San Francisco, California. Para mayor información dirigir correspondencia al autor.