

Enfermedad por reflujo gastroesofágico refractaria a esomeprazol

M.J. Velasco, V. Ortiz y J. Ponce

Servicio de Medicina Digestiva. Hospital Universitari La Fe. Valencia. España.

RESUMEN

La resistencia al tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (IBP) en la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), descrita en pacientes tratados con omeprazol, puede explicar algunos casos excepcionales de fracaso terapéutico y la pertinencia de indicar tratamiento quirúrgico. La prueba objetiva de resistencia a IBP se obtiene con pHmetría intragástrica de 24 h, realizada en el curso del tratamiento, al encontrar un pH gástrico inferior a 4 más del 50% del tiempo de registro. Se presenta un paciente con ERGE no erosiva con fracaso clínico al tratamiento con omeprazol y resistencia probada a esomeprazol que, en nuestro conocimiento, sólo se ha documentado en pacientes con esófago de Barrett.

GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE REFRACTORY TO ESOMEPRAZOLE

Resistance to proton pump inhibitors (PPI) in gastroesophageal reflux disease (GERD), which has been described in patients treated with omeprazole, could explain some exceptional cases of treatment failure and the need for surgery. The objective test of resistance to PPI is obtained with 24-hour intragastric pH-metry performed during treatment. A gastric pH of less than 4 for more than 50% of recording time indicates resistance. We present a patient with non-erosive GERD and treatment failure to omeprazole and proven resistance to esomeprazole which, to our knowledge, has only been reported in patients with Barrett's esophagus

INTRODUCCIÓN

La eficacia de los inhibidores de la bomba de protones (IBP) en la enfermedad por reflujo gastroesofágico

(ERGE) es muy elevada, pero no absoluta, de modo que existen muy pocos pacientes que no responden al tratamiento con IBP a dosis adecuadas durante un tiempo estimado suficiente (12 semanas), y éste es el criterio clínico para definir la refractariedad terapéutica^{1,2}. Conceptualmente, la resistencia a los IBP requiere de un dato objetivo consistente en el registro mediante pHmetría gástrica de 24 h de valores de pH inferiores a 4 más del 50% del tiempo³. Este fenómeno está bien descrito con omeprazol y debe de ser similar con otros IBP (lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol) de parecida eficacia antisecretora. En cuanto a esomeprazol —el IBP de mayor potencia antisecretora disponible para uso clínico⁴⁻⁶—, la información existente acerca de la resistencia al tratamiento se limita a muy pocos casos de pacientes con esófago de Barrett⁷. Presentamos un caso clínico de ERGE no erosiva con mala respuesta clínica al tratamiento con omeprazol y resistencia probada a esomeprazol.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Varón de 41 años, que presentaba pirosis diaria, diurna y nocturna con endoscopia digestiva alta normal. No refería regurgitación ácida ni disfagia. El único antecedente patológico era asma que trataba con broncodilatadores inhalados. Había sido tratado con omeprazol (20 mg, 2 veces al día) durante 8 semanas sin objetivarse mejoría sintomática. Aseguraba haber cumplido bien el tratamiento y no se encontraron factores exógenos que explicasen la mala respuesta terapéutica. Fue remitido para estudio funcional esofágico (manometría y pHmetría ambulatoria de 24 h), que se realizó después de retirar el tratamiento con omeprazol durante los 10 días. La manometría esofágica objetivó una hipotonía del esfínter esofágico inferior (tono medio de 7 mmHg) y un trastorno motor esofágico verosímilmente secundario, consistente en un 50% de ondas terciarias con una amplitud 39 mmHg en la mitad inferior del cuerpo esofágico. La pHmetría (fig. 1) mostró reflujo ácido patológico en bipedestación y en supino (21% del tiempo de registro con pH esofágico inferior a 4). Adicionalmente, se realizó una prueba de perfusión ácida esofágica que fue positiva (aparición de pirosis a los 10 min de iniciar la perfusión).

Confirmada la existencia de reflujo gastroesofágico patológico se estableció el diagnóstico de ERGE no erosiva y se inició tratamiento con esomeprazol (40 mg/día). Al mes de tratamiento persistía la misma sintomatología típica de ERGE. Ante la sospecha clínica de refractariedad al tratamiento con IBP se indicó la realización de una pHmetría esofágica y gástrica de 24 h manteniendo el tratamiento con esomeprazol. El registro esofágico mostró reflujo gastroesofágico patológico, aunque de menor cuantía (el 12,7% del tiempo), y el registro gástrico evidenció un pH menor de 4 durante el 85% del tiempo de estudio (fig. 2). Ante esta

Correspondencia: Dr. M.J. Velasco Rodríguez.
 Servicio de Medicina Digestiva. Hospital Universitari La Fe.
 Avda. Campanar, 21. 46009 Valencia. España.
 Correo electrónico: manueljosev@hotmail.com

Recibido el 23-8-2004; aceptado para su publicación el 31-9-2004.

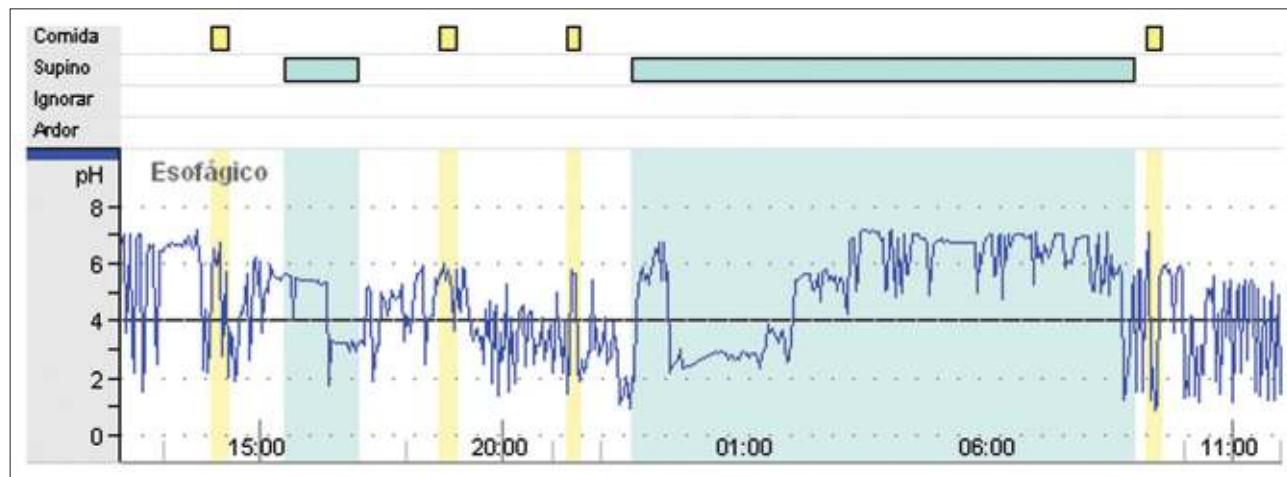


Fig. 1. pHmetría esofágica de 24 h.

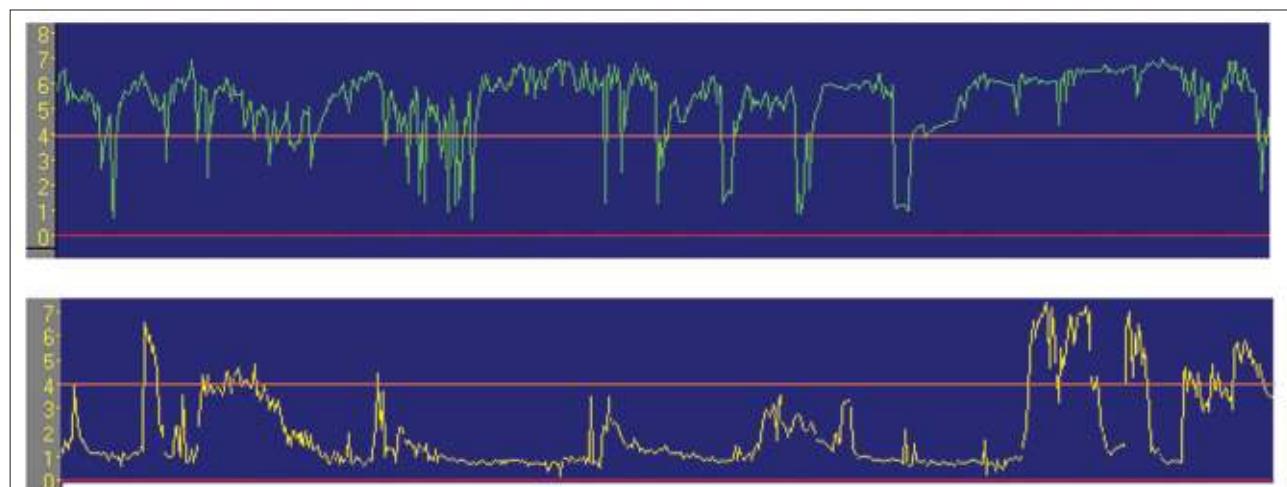


Fig. 2. pHmetría de 24 h esofágica (superior) y gástrica (inferior) durante el tratamiento con esomeprazol (40 mg/día).

situación de fracaso clínico con omeprazol y de refractariedad probada a esomeprazol, se ensayó la asociación de ranitidina (150 mg, 2 veces al día) que tampoco consiguió mejoría clínica tras un mes de tratamiento. Finalmente se consideró pertinente aconsejar cirugía antirreflujo dada la situación de fracaso al tratamiento médico.

DISCUSIÓN

La ERGE es una enfermedad con una prevalencia elevada que se ha estimado en el 15,6% en la población adulta de nuestro medio³. La mayoría de los casos corresponde a ERGE no erosiva, como el paciente que se presenta, y se sabe que sólo unos pocos (el 15%, aproximadamente) progresan a ERGE erosiva⁴. En ambas formas clínicas es necesaria una potente supresión ácida para conseguir los objetivos terapéuticos¹; los IBP son los fármacos de elección. No obstante, aunque infrecuente, existen casos en los que aún con dosis altas de IBP (al menos el doble de la estándar) y durante suficiente tiempo (habitualmente 12 semanas) no se produce un buen control de los síntomas ni la reducción esperada del pH gástrico. Esta última circunstancia se define como refractariedad al tratamiento

con IBP². Es posible una situación de persistencia de síntomas (refractariedad clínica) pero sin que se demuestre refractariedad por pHmetría, lo que sugiere que una etiología diferente del reflujo ácido es la causa de los síntomas¹. El caso presentado cumplía criterios tanto clínicos como objetivos de refractariedad a los IBP; además, la prueba de provocación esofágica al ácido (prueba de Bernstein) fue positiva para pirosis, lo que sugiere que el reflujo ácido causaba los síntomas del paciente.

La resistencia a omeprazol está descrita en la literatura médica en series aisladas de casos, aunque se considera un fenómeno muy poco frecuente². Se han propuesto diversas hipótesis para explicar el fracaso terapéutico de los IBP, como alteraciones farmacocinéticas (en la absorción o en el metabolismo), anormalidades en la bomba de protones y la presencia de hipersecreción gástrica ácida³. El mecanismo más postulado como causante de la resistencia a los IBP es la posible existencia de una alteración en la bomba de protones, aún no descrita, que implicaría una resistencia parcial o absoluta. Como soluciones se ha planteado aumentar la dosis de IBP y asociar un antago-

nista H₂^{9,10}, aunque la eficacia a largo plazo está limitada por el desarrollo de tolerancia farmacológica a los antagonistas H₂¹¹. En nuestro paciente la asociación de ranitidina a omeprazol no consiguió la remisión sintomática. Tampoco el tratamiento con esomeprazol que se eligió por la superioridad que ha mostrado, estadísticamente significativa, aunque cuantitativamente pequeña en su eficacia terapéutica en la ERGE en comparación con omeprazol, lansoprazol y pantoprazol¹²⁻¹⁶.

Esomeprazol presenta ventajas farmacocinéticas respecto a omeprazol y menor variabilidad interindividual en la acción antisecretora¹⁷, a diferencia de lo que se ha observado con omeprazol y otros IBP¹⁸. No obstante, el mecanismo farmacológico de actuación en la célula parietal gástrica es el mismo. La resistencia a esomeprazol (definida por pHmetría) es un fenómeno que, en nuestro conocimiento, sólo se ha descrito en pacientes con esófago de Barrett⁷. Posiblemente la explicación a la ausencia de información acerca de la resistencia a esomeprazol se encuentre en la reciente comercialización del fármaco y la consiguiente menor experiencia clínica en su utilización. Con ningún IBP, al menos a las dosis convencionales por vía oral, es posible anular completamente la secreción ácida gástrica, especialmente en los períodos entre comidas^{18,19}. De hecho, el denominado escape ácido (períodos de más de 1 h con pH gástrico inferior a 4) se observa en muchos de los pacientes que reciben tratamiento con omeprazol a dosis doble de la estándar (40 mg al día)^{20,21}. Probablemente este fenómeno y la resistencia a los IBP parecen ser independientes de la potencia antisecretora del agente, como se ha observado en nuestro paciente. La cirugía antirreflujo es una opción terapéutica para la ERGE. Su principal indicación, al menos por frecuencia, es como alternativa en pacientes que precisan tratamiento continuado con IBP, que son la mayoría, y es un prerrequisito ineludible que se haya demostrado la efectividad del tratamiento antisecretor, pues en caso contrario se corre el riesgo de que fracase el tratamiento quirúrgico. La indicación de cirugía antirreflujo por refractariedad al tratamiento con IBP exige la evidencia objetiva de ésta, como sucedió en el caso que se presenta, que se obtiene mediante pHmetría gástrica realizada manteniendo la administración del IBP.

BIBLIOGRAFÍA

- Fass R, Ofman JJ. Gastroesophageal reflux disease-should we adopt a new conceptual framework? *Am J Gastroenterol*. 2002;97: 1901-9.
- Hatlebakk JG, Katz PO, Castell D. Medical therapy. Management of the refractory patient. *Gastroenterol Clin North Am*. 1999;28:847-60.
- Vaquer J, Ponce J, Vegazo O, Palacios A, Sofos S, Zapardiel J, et al. Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) en España. Prevalencia, factores de riesgo y calidad de vida. *Gastroenterol Hepatol*. 2004;27:179.
- Rohss K, Hasselgren G, Hedenstrom H. Effect of esomeprazole 40 mg vs omeprazole 40 mg on 24-hour intragastric pH in patients with symptoms of gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis Sci*. 2002;47:954-8.
- Miner P Jr, Katz PO, Chen Y, Sostek M. Gastric acid control with esomeprazole, lansoprazole, omeprazole, pantoprazole and rabeprazole: a five-way crossover study. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:2616-20.
- Rohss K, Wilder-Smith C, Nauckler E, Jansson L. Esomeprazole 20 mg provides more effective intragastric acid control than maintenance-dose rabeprazole, lansoprazole or pantoprazole in healthy volunteers. *Clinical Drug Investigation*. 2004;24:1-7.
- Yeh RW, Gerson LB, Triadafilopoulos G. Efficacy of esomeprazole in controlling reflux symptoms, intraesophageal, and intragastric pH in patients with Barrett's esophagus. *Dis Esophagus*. 2003;16:193-8.
- Isolauri J, Luostarinen M, Isolauri E, Reinikainen P, Viljakka M, Keyrilainen O. Natural course of gastroesophageal reflux disease: a follow-up of 60 patients. *Am J Gastroenterol*. 1997;92:37-41.
- Leite L, Just R, Castell D, Lagerström P. Control of gastric acid with high dose H₂-receptor antagonists after omeprazole failure: report of two cases. *Am J Gastroenterol*. 1995;90:1874-7.
- Xue S, Katz PO, Banerjee P, Tutuiyan R, Castell DO. Bedtime H₂ blockers improve nocturnal gastric acid control in GERD patients on proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001;15:1351-6.
- Fackler WK, Ours TM, Vaezi MF, Richter JE. Long-term effect of H₂RA therapy on nocturnal gastric acid breakthrough. *Gastroenterology*. 2002;122:625-32.
- Kahrilas PJ, Falk GW, Johnson DA, Schmitt C, Collins DW, Whipple J, et al. Esomeprazole improves healing and symptom resolution as compared with omeprazole in reflux oesophagitis patients: a randomised controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000;14:1249-58.
- Richter J, Kahrilas P, Johanson J, Maton P, Breiter JR, Hwang C, et al. Efficacy and safety of esomeprazole compared with omeprazole in GERD patients with erosive esophagitis: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:656-65.
- Edwards SJ, Lind T, Lundell L. Systematic review of proton pump inhibitors for the acute treatment of reflux oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001;15:1729-36.
- Castell D, Kahrilas P, Richter J, Vakil NB, Johnson DA, Zuckerman S, et al. Esomeprazole 40 mg compared with lansoprazole 30 mg on the treatment of erosive esophagitis. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:575-83.
- Labenz J, Keeling N, Eklund S. A comparison of esomeprazole 40 mg once-daily and pantoprazole 40 mg once-daily for healing of reflux oesophagitis. Póster presentado en el 11th UEGW. Noviembre 2003, Madrid.
- Lindberg P, Keeling D, Fryklund J, Andersson T, Lundborg P, Carlsson E. Review article: esomeprazole- enhanced bio-availability, specificity for the proton pump and inhibition of acid secretion. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17:481-8.
- Philip O, Katz Lessons learned from intragastric pH monitoring. *J Clin Gastroenterol*. 2001;33:107-13.
- Kuo B, Castell D. Optimal dosing of omeprazole 40 mg daily: effects on gastric and esophageal pH and serum gastrin in healthy controls. *Am J Gastroenterol*. 1996;91:1532-8.
- Katz PO, Anderson C, Khouri R, Castell DO. Gastro-esophageal reflux associated with nocturnal gastric acid breakthrough on proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999;12: 1231-4.
- Nzeako UC, Murray JA. An evaluation of the clinical implications of acid breakthrough in patients on proton pump inhibitor therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16:1309-16.