

# El efecto de Baclofeno en pacientes con reflujo gastroesofágico - un estudio prospectivo randomizado

Hugo Monrroy B.<sup>1</sup>, Danisa Ivanovic-Zuvic S.<sup>2</sup>, Sebastián Sanhueza Z.<sup>2</sup>, Gonzalo Latorre S.<sup>2</sup> y Daniel Cisternas C.<sup>1</sup>

Randomised clinical trial: the effect of Baclofen in patients with gastro-oesophageal reflux - a randomised prospective study

## Pregunta clínica

En pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) confirmado con pH-metría, ¿el uso de baclofeno comparado con placebo tiene mayor efectividad y tolerancia en un tratamiento de 2 semanas?

Para responder a la pregunta clínica, se analiza el siguiente artículo de investigación: Cossentino MJ, Mann K, Ambruster SP, Lake JM, Maydonovitch C, Wong RK. Randomised clinical trial: the effect of baclofen in patients with gastro-oesophageal reflux - a randomised prospective study. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 1036-44<sup>1</sup>.

## Contexto

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) es considerada como el conjunto de complicaciones y/o manifestaciones clínicas producidas por el flujo retrógrado del contenido gástrico o duodenal hacia el esófago distal, comúnmente debido a la incompetencia del esfínter esofágico inferior<sup>2,3</sup>. La ERGE afecta a más del 20% de la población occidental<sup>4</sup>. Actualmente, el tratamiento convencional ha sido la supresión ácida con inhibidores de la bomba de protones como tratamiento de elección. Sin embargo, los síntomas pueden persistir en más de 30% de los pacientes con ERGE<sup>5</sup>. El aumento de las relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior (RTEEI) se ha mostrado como una causa mayor de reflujo<sup>6,7</sup>. Hasta 70% de los eventos de reflujo (en pacientes normales y con ERGE) ocurre durante las relajaciones transitorias. En este contexto, el baclofeno (4-amino-2 (p-chlorophenyl)-butanoic acid), un agonista GABAB selectivo, usado tradicionalmente como relajante muscular, ha mostrado reducir las RTEEI y reflujo en estudios de corto plazo y dosis únicas<sup>8-14</sup>. De esta forma, se ha propuesto al baclofeno como un posible tratamiento para pacientes en los cuales ha fallado la terapia antiácida. Sin embargo, su uso se ha visto

limitado por la presencia de efectos adversos, tales como la somnolencia.

El objetivo del estudio fue evaluar la efectividad fisiológica y clínica, así como la tolerancia al baclofeno comparado con placebo en un grupo de pacientes con ERGE durante un periodo de 2 semanas.

## Métodos

### Características generales

**Pacientes:** 43 pacientes mayores de 18 años con al menos un síntoma de ERGE (incluyeron: regurgitación, pirosis, epigastralgia, dispepsia o sabor ácido en la boca) y pH-metría esofágica de 24 h alterada (definieron: de pie-porcentaje de tiempo mayor de 6,3/supino-porcentaje de tiempo mayor de 1,2). Los pacientes debieron suspender toda terapia antiácida, antisecretora y proquinética 7 días antes del estudio y durante él. Se excluyeron aquellos pacientes con cirugía esofágica o gástrica para tratamiento de ERGE, comorbilidades graves, historia de alergia al baclofeno y embarazo.

**Intervención:** Baclofeno en dosis crecientes recomendada por neurólogo y químico farmacéutico, desde 30 mg el primer día a 60 mg el día 6 (23 pacientes) o placebo (20 pacientes) durante 2 semanas.

**Resultados evaluados:** Se evaluaron parámetros en manometría esofágica, monitorización pH en 24 h y cuestionarios estándar de síntomas (escala numérica de Likert)<sup>15,16</sup>.

### Evaluación de validez interna

**Diseño:** Estudio clínico prospectivo randomizado, único centro.

**Randomización:** Sí. Mediante una secuencia aleatoria generada por un computador, la cual distribuyó quién recibió baclofeno o placebo. No se menciona

<sup>1</sup>Departamento de Gastroenterología Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.  
<sup>2</sup>Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

Recibido: 09 de agosto de 2012  
Aceptado: 17 de agosto de 2012

**Correspondencia a:**  
Hugo Monrroy B.  
Departamento de Gastroenterología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Marcoleta 367, Santiago, Chile.  
Tel: (56 2) 354 3820  
E-mail: hmonrroy@gmail.com

## Medicina Basada en Evidencia en Gastroenterología

explícitamente el ocultamiento de la secuencia de randomización.

*Grupos similares en variables conocidas:* Sí. Salvo la mayor presencia de somnolencia en el grupo placebo al inicio del estudio.

*Ciego:* Sí, doble ciego. Sin embargo, no se especifica quiénes de los participantes fueron ciegos.

*Tipo de análisis de resultados:* Por intención de tratar.

*Seguimiento:* La encuesta de síntomas, la pH-metría y la manometría fueron realizadas al inicio del estudio y al completar las 2 semanas de tratamiento. Además, cada paciente respondió el mismo cuestionario de síntomas al término de la primera semana de tratamiento desde sus casas. Para las variables observadas se logró un 79% de seguimiento (16 pacientes del grupo baclofeno y 18 pacientes del grupo placebo).

*Interrumpido precozmente por beneficio:* No.

### Resultados

Los resultados principales del estudio se resumen en la Tabla 1.

### Comentarios

#### General

El presente estudio compara baclofeno con placebo como tratamiento para pacientes con ERGE. El intento de una nueva terapia para ERGE se podría justificar como una alternativa para aquellos pacientes que presenten una falla en el manejo de los síntomas con el tratamiento convencional, basado en bloqueadores de la bomba de protones. Sin embargo, la población estudiada no corresponde a este subgrupo de pacientes.

#### Riesgo de sesgo

Se realizó una adecuada randomización, sin embargo, no se menciona el ocultamiento de la secuencia de randomización. Las edades, proporción de género, puntaje de síntomas basales y parámetros de reflujo fueron similares en ambos grupos, lo cual reduce el riesgo de sesgo. Sin embargo, la somnolencia mostró diferencias entre los grupos al inicio del estudio. El grupo placebo presentó una mayor mediana en el puntaje para la variable somnolencia, lo cual podría explicar la ausencia de una diferencia significativa de este efecto adverso entre baclofeno y placebo.

El estudio se describe como doble ciego, sin embargo, no se especifica qué participantes lo fueron. Esto podría aumentar la probabilidad de sesgo. Si bien

Tabla 1. Resultados principales

		Pre	Placebo Post	p	Pre	Baclofeno Post	p
Síntomas (score)	Síntomas generales	14 (11-18)	6,5 (4,5-11)	0,000	14 (7,3-20)	6 (2,3-17)	0,004
	Eructos	4,6 (2-6)	3 (1-4,5)	0,481	4 (1,3-8,3)	1 (1-6)	0,036
	Regurgitación	2,5 (0,8-6)	0 (0-3)	0,000	3,5 (1-4)	1 (0-3,5)	0,036
	Somnolencia	1 (1-5)	1 (0-4)	0,401	0 (0-3)	1,5 (0-9)	0,064
Manometría	Presión EEI	9,5 (6,3-17)	11 (6,3-16)	0,891	14 (6-21)	16 (9,8-21)	0,590
pH-metría 24 hrs	pH score	49 (28-61)	46 (16-58)	0,671	51 (28-68)	30 (14-68)	0,020
	% episodios de pie	11 (8,2-15)	8,9 (5,6-15)	0,181	14 (8,6-17)	9,2 (3,4-17)	0,020
	% episodios en supino	2,4 (0-10)	0,4 (0-11)	0,880	4,9 (1,5-10)	3 (0,2-8,7)	0,057
	Nº episodios PP	70 (50-84)	62 (35-96)	0,449	69 (41-90)	47 (25-86)	0,045
	%tiempo PP pH<4	15 (9,6-26)	13 (6,8-24)	0,265	20 (9,2-34)	11 (3,4-20)	0,003

PP: postprandial. No hubo diferencias significativas al comparar los grupos baclofeno y placebo para parámetros de síntomas, pH-metría y manometría

los resultados (*outcomes*) de pH-metría y manometría son objetivos, por lo tanto, no dependen de un recolector de datos ciego, el puntaje de síntomas pudiera ser influenciado por el encuestador; por lo que en este punto es fundamental la presencia de ciego, lo cual no se describe en el estudio.

### Resultados

Si bien el baclofeno se asoció a una disminución significativa en los parámetros de pH-metría ( $p = 0,020$ ) y puntaje de síntomas generales ( $p = 0,004$ ) en comparación a la condición basal de los mismos pacientes dentro del grupo intervenido, estas diferencias no fueron significativas al compararlas con el grupo placebo. Para la evaluación se utilizó la escala de Likert. Los valores de pH-metría medidos fueron: tiempo de  $pH < 4$  total, en decúbito y de pie, así como el puntaje de DeMeester.

La presión de esfínter esofágico inferior, observada a las 2 semanas de tratamiento con baclofeno, no presentó diferencias significativas con respecto al grupo placebo ni a la condición basal de cada paciente ( $p = 0,590$ ). Se observaron mejorías en los parámetros de pH-metría con el paciente de pie ( $p = 0,016$ ), los cuales no fueron observados en período supino ( $p = 0,057$ ). El presente estudio aplicó un esquema de baclofeno 30-60 min previo a las comidas. En este contexto, en esquema aplicado 2 horas previos a la ingesta pudiera presentar mejores resultados en el reflujo post prandial. El baclofeno demostró una mejoría significativa en eructos ( $p = 0,036$ ) y regurgitación ( $p = 0,036$ ) frente a la condición basal de cada paciente.

Un hallazgo relevante que se desprende de este estudio es que no hubo diferencia en los síntomas en los distintos grupos. Esto se debió a que hubo mejoría significativa en los pacientes que recibieron placebo

### Aplicabilidad externa

El objetivo de este estudio fue plantear una terapia alternativa frente al fracaso de la terapia convencional con inhibidores de la bomba de protones. A pesar de esto, la población de estudio no correspondía a ese subgrupo de pacientes, por lo que los resultados de este estudio no se podrían aplicar a ellos. En este estudio no fue descrito el manejo de las cointervenciones para el tratamiento de la ERGE, ya sea el manejo de

la dieta, tabaco, ejercicio, etc, por lo que es difícil estimar el rol que tendrían estas intervenciones en la aplicabilidad del tratamiento. El tratamiento con baclofeno se podría plantear como una terapia complementaria al tratamiento estándar.

La razón por la que no hubo mejoría en el período supino con baclofeno se puede deber a que durante la noche no hay RTEEII, por lo que este no es un mecanismo significativo en el reflujo nocturno.

Se debe considerar que los resultados de este estudio no pueden ser aplicados en embarazadas ni en pacientes con comorbilidades graves (las cuales el estudio no especifica).

Llama la atención el bajo porcentaje de efectos secundarios, lo que no se correlaciona con lo observado en la práctica clínica.

Por otra parte, para disminuir la probabilidad de que los pacientes presentaran somnolencia con el uso de baclofeno, se fraccionaron las dosis de manera escalonada. Esto complejiza el tratamiento. El estudio contó con un número pequeño de pacientes de un único centro estadounidense, por lo que sería interesante observar el comportamiento del baclofeno en la realidad local.

### Conclusión

En pacientes con ERGE, el uso de baclofeno durante 2 semanas comparado con placebo no demostró diferencias significativas en cuanto al puntaje de síntomas, parámetros de reflujo en pH-metría y manometría. Los principales beneficios del baclofeno, con respecto a la condición basal de cada paciente, fueron observados en periodos de pie con disminución del reflujo y en el puntaje de síntomas con disminución de eructos.

Estudios adicionales son necesarios para evaluar el efecto del baclofeno como terapia alternativa o complementaria en pacientes con falla en el tratamiento convencional de ERGE basado en inhibidores de la bomba de protones y en pacientes con predominancia de regurgitación y eructos.

El efecto placebo en ERGE sería un componente a tener en cuenta a la hora de evaluar respuesta a tratamiento, se podría plantear que hubiesen elementos de hipersensibilidad involucrados.

### Referencias

- 1.- Cossentino MJ, Mann K, Ambruster SP, Lake JM, Maydonovitch C, Wong RK. Randomised clinical trial: the effect of baclofen in patients with gastro-oesophageal reflux - a randomised prospective study. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 1036-44.
- 2.- Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1900.
- 3.- Dent J, El-Sarag HB, Wallander MA, Johansson S. Epidemiology of gastroesophageal reflux disease; a

## Medicina Basada en Evidencia en Gastroenterología

- systematic review. *Gut* 2005; 54: 710-7.
- 4.- Fass R, Shapiro M, Dekel R, Sewell J. Systematic review: proton-pump inhibitor failure in gastro-oesophageal reflux disease-where next? *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 79-94.
  - 5.- Dent J, Dodds WJ, Friedman RH, et al. Mechanism of gastroesophageal reflux in recumbent asymptomatic human subjects. *J Clin Invest* 1980; 65: 256-67.
  - 6.- Dent J, Holloway RH, Toouli J, Dodds WJ. Mechanisms of lower oesophageal sphincter incompetence in patients with symptomatic gastroesophageal reflux. *Gut* 1988; 29: 1020-8.
  - 7.- Mittal RK, McCallum RW. Characteristics and frequency of transient relaxations of the lower esophageal sphincter in patients with reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1988; 95: 593-9.
  - 8.- Van Herwaarden MA, Sansom M, Rydholm H, Smout AJ. The effect of baclofen on gastro-oesophageal reflux, lower oesophageal sphincter function and reflux symptoms in patients with reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1655-62.
  - 9.- Vela MF, Tutuian R, Katz PO, Castell DO. Baclofen decreases acid and nonacid post-prandial gastro-oesophageal reflux measured by combined multichannel intraluminal impedance and pH. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 243-51.
  - 10.- Ciccaglione AF, Marzio L. Effect of acute and chronic administration of the GABA B agonist baclofen on 24 hour pH metry and symptoms in control subjects and in patients with gastroesophageal reflux disease. *Gut* 2003; 52: 464-70.
  - 11.- Cange L, Johnsson E, Rydholm H, et al. Baclofen-mediated gastro-oesophageal acid reflux control in patients with established reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 869-73.
  - 12.- Omari TI, Benninga MA, Sansom L, Butler RN, Dent J, Davidson GP. Effect of baclofen on esophagogastric motility and gastroesophageal reflux in children with gastroesophageal reflux disease: a randomized controlled trial. *J Pediatr* 2006; 149: 468-74.
  - 13.- Zhang Q, Lehmann A, Rigda R, Dent J, Holloway RH. Control of transient lower oesophageal sphincter relaxations and reflux by the GABA (B) agonist baclofen in patients with gastroesophageal reflux disease. *Gut* 2002; 50: 19-24.
  - 14.- Vigneri S, Termini R, Leandro G, et al. A comparison of five maintenance therapies for reflux esophagitis. *N Engl J Med* 1995; 333: 1106-10.
  - 15.- Wilson KG, Graham ID, Viola RA, et al. Structured interview assessment of symptoms and concerns in palliative care. *Can J Psychiatry* 2004; 49: 350-8.
  - 16.- Koek GH, Sifrim D, Lerut T, Janssens J, Tack J. Effect of the GABA(B) agonist baclofen in patients with symptoms and duodeno-gastro-oesophageal reflux refractory to proton pump inhibitors. *Gut* 2003; 52: 1397-402.