

Pacientes que no responden a prueba con inhibidores de la bomba de protones: diagnóstico y manejo

Hugo Monrroy B.¹ y Henry Cohen²

Patients with symptoms refractory to proton pump inhibitors: diagnosis and management

One third of patients with symptoms of gastro-esophageal reflux disease (GERD) are unresponsive to proton-pump inhibitors (PPIs). Most of them suffer from functional heartburn or other functional pathology. The mechanisms involved include non-acid reflux, aerophagia and belching, reflux hypersensitivity and psychological comorbidities. After ensuring adherence to nonpharmacologic measures and changes in types of PPIs, the initial diagnostic strategy is based on finding erosive esophagitis and rule out eosinophilic esophagitis in endoscopy and prove or rule out abnormal gastro esophageal reflux (GER) and association of symptoms by pH monitoring with or without impedanciometry. After ruling out GERD, the association of symptoms in these tests can direct therapy toward the use of baclofen or pain modulators.

Key words: Refractory gastroesophageal reflux, diagnosis, esophageal pH monitoring, proton-pump inhibitors, visceral hypersensitivity.

Resumen

Un tercio de los pacientes con síntomas de enfermedad por reflujo gastro-esofágico (ERGE) no responden a inhibidores de la bomba de protones (IBP). La mayoría de ellos padece una patología esofágica funcional. Los mecanismos implicados incluyen reflujo no ácido, aerofagia y eructos, hipersensibilidad al ácido y comorbilidad psicológica. Luego de asegurar adherencia a medidas no farmacológicas y cambios en tipos de IBP, la estrategia diagnóstica inicial se basa en hallazgo de esofagitis erosiva y descarte de esofagitis eosinofílica en la endoscopia, así como objetivar/descartar RGE patológico y asociación de síntomas mediante pHmetría con o sin impedanciometría. Tras descartar RGE patológico, la asociación de síntomas en estas últimas pruebas pueden dirigir la terapia hacia el uso de baclofeno y moduladores del dolor.

Palabras clave: Enfermedad por reflujo gastro-esofágico refractario, diagnóstico, monitorización ambulatoria del pH esofágico, inhibidores de la bomba de protones, hipersensibilidad visceral.

¹Departamento de Gastroenterología, Pontificia Universidad Católica de Chile.
²Clínica de Gastroenterología, Hospital de Clínicas, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

Recibido: 19 de junio de 2016
Aceptado: 17 de agosto de 2016

Correspondencia a:
Hugo Monrroy Bravo
Marcoleta 367 Patio Interior (833-0024), Santiago, Chile.
Fono/Fax: 56-2-6397780
hmonrroy@med.puc.cl

Introducción

El espectro de enfermedad por reflujo gastro-esofágico (ERGE) y patologías asociadas representa una gran carga económica. Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) actualmente son el pilar del tratamiento de la ERGE. Se ha estimado que 10 a 40% de los pacientes con síntomas de ERGE no responden sintomáticamente al uso de IBP¹. La mayoría de los pacientes sintomáticos que no responden a IBP tienen trastornos esofágicos funcionales donde se ha descartado el reflujo gastro-esofágico (RGE) patológico: pirosis funcional e hipersensibilidad al reflujo, en los cuales los IBP no tienen un rol central del tratamiento y se debe evitar su sobreutilización².

Conceptos

Se define como síntomas de reflujo refractarios si existe una prueba terapéutica fallida a IBP, es decir, < 50% de mejora en los síntomas luego de al menos 12 semanas de tratamiento con doble dosis de IBP^{3,4}.

Patogenia

Los síntomas refractarios a IBP pueden estar o no asociado a ERGE⁵. Dentro de las causas esofágicas no relacionadas al reflujo patológico se encuentran la esofagitis eosinofílica, trastornos mayores de la motilidad y otras causas de esofagitis. Mención apar-

Patología Intestinal

te representan los trastornos funcionales esofágicos, cuyo diagnóstico es de descarte según los criterios de Roma IV, recientemente publicados⁶. Dentro de las causas relacionadas con RGE encontramos: el reflujo ácido persistente, reflujo no ácido persistente, alteración de la integridad de la mucosa esofágica e hipersensibilidad visceral.

Persistencia de reflujo ácido

Se ha documentado inadecuado bloqueo ácido en 4-16% y 31-32% de pacientes con persistencia de síntomas en pHmetrías con tratamiento concomitante en bi y monodosis, respectivamente. Hallazgos similares se describen cuando se analiza la asociación de síntomas^{7,8}. Este hallazgo es controversial pues no ha demostrado diferencias significativas entre respondedores y no respondedores a IBP⁹.

Reflujo no ácido

La persistencia de los síntomas típicos y atípicos de reflujo bajo terapia podría ser debido al reflujo no ácido¹⁰. Los mecanismos propuestos son: distensión del esófago por el aumento del volumen de reflujo, hipersensibilidad al reflujo débilmente ácido y alteración de la integridad de la mucosa. Otra posible explicación es la composición mixta del líquido refluído. La presencia de gas puede determinar síntomas pues la zona de transición esofágica es más sensible a estímulos mecánicos que la distal¹¹.

Hipersensibilidad esofágica

Los pacientes con síntomas persistentes de reflujo y endoscopias normales pueden tener exposición ácida normal, pero una fuerte correlación entre los episodios de reflujo ácido fisiológicos y síntomas. Este mecanismo sería uno de los ejes de los trastornos funcionales. Entre los mecanismos principales estaría la dilatación de espacios intercelulares (DEI) y sensibilización neuronal, tanto periférica como central⁶.

Proceso diagnóstico

El primer paso es definir claramente los síntomas, especialmente pirosis y regurgitación y no confundirlos con otros síntomas como dispepsia. Debe evaluarse cuidadosamente la presencia de trastornos funcionales tanto esofágicos como no esofágicos (gastroparesia y rumiación por ejemplo) antes de escalar en la terapia, especialmente en cirugía.

Antes de realizar pruebas adicionales se debe verificar, además, adherencia a terapia.

Endoscopia

Es necesaria para evaluar esofagitis erosiva que confirma un RGE patológico y excluir esofagitis eo-

sinofílica, lo que ha sido establecido como un criterio necesario para diagnosticar pirosis funcional e hipersensibilidad al reflujo⁶.

Manometría esofágica

Sirve para descartar trastornos mayores de la motilidad y es esencial para el diagnóstico de patología esofágica funcional⁶.

Monitorización ambulatoria del reflujo

Los pacientes pueden estudiarse sin uso simultáneo de IBP ("OFF") para confirmar o descartar la presencia de reflujo patológico; o con uso simultáneo de IBP ("ON") para comprobar si el reflujo es responsable de la persistencia de los síntomas.

Los pacientes pueden monitorizarse OFF para confirmar la presencia de reflujo ácido anormal y/o asociación de síntomas; la mayoría de los expertos considera que el valor añadido de la impedanciometría en el monitoreo "OFF" es limitado, y pHmetría sin impedanciometría se propone como el examen inicial de elección¹².

El rendimiento diagnóstico de la monitorización "ON" para el reflujo ácido es baja. Sí es una información útil para evaluar el adecuado bloqueo ácido¹³.

Los resultados de estudios "ON" pueden resumirse: 50-60% de los pacientes no tienen síntomas asociados con ERGE; 30-40% tienen síntomas asociados con RGE no ácido, y 10% tienen síntomas asociados con RGE ácido. Algunos expertos prefieren pruebas "ON" para documentar que el RGE no es la causa de la persistencia de los síntomas y que otras causas deben ser estudiadas. Sin embargo, el valor del índice sintomático (SI por su sigla en inglés "*symptom index*") y probabilidad de asociación sintomática (SAP, por su sigla en inglés "*symptom association probability*") para eventos de reflujo no ácidos "ON" todavía no se ha establecido claramente y no existen datos de resultados para apoyar esta estrategia. Existen series que muestran beneficio para la cirugía anti-reflujo en asociación de síntomas con RGE no ácido, sin embargo, se necesitan estudios de resultados prospectivos controlados adicionales para confirmar estos resultados¹⁴.

Parece razonable proponer que antes de realizar monitorización "ON", la presencia de RGE patológico debería ser previamente demostrada por endoscopia y/o monitorización "OFF"³.

Herramientas terapéuticas

Modificaciones de estilo de vida

Perder peso, elevar la cabeza y evitar las comidas nocturnas son intervenciones eficaces para ERGE¹⁵. Si estas intervenciones pueden ser útiles en los pa-

cientes con síntomas de reflujo refractarios, es algo por demostrar¹⁶.

Fármacos anti-secretores

Una vez comprobada la adherencia en frecuencia y momento de la ingesta, la estrategia de cambiar a otro IBP, si bien no tiene datos científicos sólidos, ha demostrado ser eficaz en la práctica clínica habitual¹⁷.

Terapias adicionales a IBP

No existen datos que apoyen uso de procinéticos. Existen estudios favorables al uso de alginatos¹⁸, anti-H2 nocturnos¹⁹ y baclofeno²⁰. Con las salvedades de taquifilaxia y tolerabilidad para estos dos últimos, respectivamente.

Moduladores del dolor

Son útiles cuando hay hipersensibilidad en el contexto de síntomas refractarios³.

Cirugía antirreflujo

La cirugía puede ser una opción en pacientes con síntomas típicos con respuesta inadecuada a los IBP, con exposición ácida alterada y/o asociación de síntomas positiva en una monitorización "OFF". El valor añadido de la impedanciometría en estudios "ON" para decidir cirugía queda por determinarse en estudios futuros³.

Manejo propuesto

Endoscopia y pruebas funcionales

Se debe realizar endoscopia alta con biopsias esofágicas para descartar esofagitis eosinofílica. La persistencia de erosiones de la mucosa en pacientes con terapia con IBP es poco frecuente (< 10%) y puede reflejar el reflujo ácido mal controlado. En este caso se considera un ERGE documentado y puede ser útil para realizar pH-impedanciometría "ON" para

demostrar asociación de síntomas y evaluar el bloqueo ácido. Se debe considerar monitorización ambulatoria "OFF" para los pacientes en los que la ERGE no ha sido previamente documentada por endoscopia. En el caso de las pruebas de asociación de los síntomas no concordantes (*SSI, symptom sensitivity index* (índice de sensibilidad sintomática) y *SAP*), se debe ser muy cauto antes de remitir el paciente para la cirugía anti-reflujo.

Pacientes con ERGE documentada

Parece razonable proponer una funduplicatura sólo en pacientes con ERGE documentada por un estudio "OFF". Pacientes estudiados "ON" con índices de asociación de los síntomas positivos también pueden beneficiarse de la funduplicatura; sin embargo, se necesitan más estudios para confirmar esta conducta.

Pacientes con ERGE descartada

Luego de descartar esofagitis eosinofílica y trastornos mayores de la motilidad, una monitorización de pH con o sin impedanciometría nos indicará si existe asociación de síntomas y, con ello, el diagnóstico de pirosis funcional o hipersensibilidad al reflujo. El uso de moduladores del dolor es recomendado por la mayoría de los expertos para ambas condiciones.

Conclusiones

La mayoría de los pacientes con síntomas de reflujo refractarios no tienen exposición anormal del esófago al ácido. La evaluación diagnóstica consiste en excluir diagnósticos alternativos, especialmente esofagitis eosinofílica y trastornos mayores de la motilidad. El manejo de los trastornos esofágicos funcionales es individualizado y los moduladores del dolor tienen un rol central. Por último, el papel de la cirugía antirreflujo para los pacientes con respuesta incompleta a los IBP sigue siendo controvertido.

Referencias

- 1.- Inadomi JM, McIntyre L, Bernard L, Fendrick AM. Step-down from multiple- to single-dose proton pump inhibitors (PPIs): a prospective study of patients with heartburn or acid regurgitation completely relieved with PPIs. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1940-4.
- 2.- Gerson LB, Kahrilas PJ, Fass R. Insights into gastroesophageal reflux disease-associated dyspeptic symptoms. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 824-33.
- 3.- Sifrim D, Zerbib F. Diagnosis and management of patients with reflux symptoms refractory to proton pump inhibitors. *Gut* 2012; 61: 1340-54.
- 4.- Martínez SD, Malagon IB, Garewal HS, Cui H, Fass R. Non-erosive reflux disease (NERD)-acid reflux and symptom patterns. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 537-45.
- 5.- Dellon ES, Shaheen NJ. Persistent reflux symptoms in the proton pump inhibitor era: the changing face of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2010; 139: 7-13 e3.
- 6.- Aziz Q, Fass R, Gyawali CP, Miwa H, Pandolfino JE, Zerbib F. Functional Esophageal Disorders. *Gastroenterology* 2016 [Publicación electrónica en avance].
- 7.- Charbel S, Khandwala F, Vaezi MF. The role of esophageal pH monitoring in symptomatic patients on PPI therapy. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 283-9.

Patología Intestinal

- 8.- Karamanolis G, Vanuytsel T, Sifrim D, Bisschops R, Arts J, Caenepeel P, et al. Yield of 24-hour esophageal pH and bilitec monitoring in patients with persisting symptoms on PPI therapy. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 2387-93.
- 9.- Gasiorowska A, Navarro-Rodríguez T, Wendel C, Krupinski E, Perry ZH, Koenig K, et al. Comparison of the degree of duodenogastroesophageal reflux and acid reflux between patients who failed to respond and those who were successfully treated with a proton pump inhibitor once daily. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 2005-13.
- 10.- Vela MF, Camacho-Lobato L, Srinivasan R, Tutuian R, Katz PO, Castell DO. Simultaneous intraesophageal impedance and pH measurement of acid and nonacid gastroesophageal reflux: effect of omeprazole. *Gastroenterology* 2001; 120: 1599-606.
- 11.- Karamanolis G, Stevens W, Vos R, Tack J, Clave P, Sifrim D. Oesophageal tone and sensation in the transition zone between proximal striated and distal smooth muscle oesophagus. *Neurogastroenterol Motil* 2008; 20: 291-7.
- 12.- Hirano I, Richter JE, Practice Parameters Committee of the American College of G. ACG practice guidelines: esophageal reflux testing. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 668-85.
- 13.- Hemmink GJ, Bredenoord AJ, Weusten BL, Monkelbaan JF, Timmer R, Smout AJ. Esophageal pH-impedance monitoring in patients with therapy-resistant reflux symptoms: 'on' or 'off' proton pump inhibitor? *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2446-53.
- 14.- Mainie I, Tutuian R, Agrawal A, Adams D, Castell DO. Combined multichannel intraluminal impedance-pH monitoring to select patients with persistent gastroesophageal reflux for laparoscopic Nissen fundoplication. *Br J Surg* 2006; 93: 1483-7.
- 15.- Kaltenbach T, Crockett S, Gerson LB. Are lifestyle measures effective in patients with gastroesophageal reflux disease? An evidence-based approach. *Arch Intern Med* 2006; 166: 965-71.
- 16.- Dickman R, Boaz M, Aizic S, Beniashvili Z, Fass R, Niv Y. Comparison of clinical characteristics of patients with gastroesophageal reflux disease who failed proton pump inhibitor therapy *versus* those who fully responded. *J Neurogastroenterol Motil* 2011; 17: 387-94.
- 17.- Moayyedi P, Armstrong D, Hunt RH, Lei Y, Bukoski M, White RJ. The gain in quality-adjusted life months by switching to esomeprazole in those with continued reflux symptoms in primary care: EncompPASS-a cluster-randomized trial. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 2341-6.
- 18.- Manabe N, Haruma K, Ito M, Takahashi N, Takasugi H, Wada Y, et al. Efficacy of adding sodium alginate to omeprazole in patients with nonerosive reflux disease: a randomized clinical trial. *Dis Esophagus* 2012; 25: 373-80.
- 19.- Xue S, Katz PO, Banerjee P, Tutuian 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.
- 20.- Li S, Shi S, Chen F, Lin J. The effects of baclofen for the treatment of gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Gastroenterol Res Pract* 2014; 2014: 307805.