

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE FARMACIA



**TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO
DE LA ENFERMEDAD POR REFLUJO
GASTROESOFÁGICO**

MEMORIA DEL TRABAJO DE FIN DE GRADO

Autora: **Irene Díaz de la Torre.**

D.N.I: **04218038-E.**

Tutora: **Ana María Cosín Borobio.**

Convocatoria: **Junio-2015.**



ÍNDICE:

RESUMEN.....	1
INTRODUCCIÓN.....	1
OBJETIVOS.....	2
METODOLOGÍA.....	3
RESULTADOS.....	3
CONCLUSIONES.....	12
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	13



RESUMEN

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) es un proceso patológico originado por el paso del contenido gástrico desde el estómago hacia el esófago, provocando síntomas molestos y complicaciones. Evitar la exposición del esófago al contenido ácido del estómago es el objetivo del tratamiento, siendo la inhibición de la secreción ácida la terapia de elección. Sólo en pacientes con ERGE sin esofagitis o con un grado leve, se puede intentar la terapia con consejos dietéticos y medicamentos “no antisecretores”. Para el control de la sintomatología y la curación de la esofagitis, los inhibidores de la bomba de protones son considerados los fármacos de elección, siendo superiores en eficacia a los antagonistas de histamina-2. El tratamiento quirúrgico queda restringido a pacientes que no responden al tratamiento farmacológico. Las repercusiones que conlleva esta patología en los pacientes afectados y el coste de su abordaje, la convierten en una enfermedad de gran interés para el ámbito sanitario, lo que hace necesario un conocimiento veraz y actualizado para asegurar y favorecer su adecuado manejo.

INTRODUCCIÓN

El reflujo gastroesofágico (RGE) consiste en el paso del contenido gástrico o duodenal hacia la luz del esófago a través de un esfínter esofágico inferior (EEI) incompetente, en ausencia de vómitos, tos o cualquier otra situación que lo induzca¹. Es un fenómeno fisiológico que sucede varias veces al día, durante leves períodos de tiempo y especialmente después de las comidas. En consecuencia, la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) se puede definir como un proceso patológico que aparece cuando el reflujo del contenido del estómago produce complicaciones y/o síntomas, debido a la persistencia e intensidad de los mismos, alterando de forma considerable la calidad de vida del paciente². Se produce por un desequilibrio entre factores defensivos esofágicos (barrera antirreflujo, aclaramiento esofágico y defensa tisular) y factores agresivos (material refluido, aumento de la presión intragástrica y retraso de vaciamiento). Los síntomas típicos asociados a la ERGE son la pirosis, la regurgitación y la disfagia, aunque de forma atípica puede aparecer tos, disfonía, asma y dolor torácico. Inicialmente la ERGE se ha de considerar como una enfermedad crónica de curso benigno, sin embargo, ciertos pacientes pueden desarrollar algunas de las complicaciones de esta enfermedad, como son la esofagitis, la hemorragia digestiva, la estenosis péptica, el esófago de Barret (EB) y el adenocarcinoma de esófago.



La ERGE no cuenta con ninguna prueba diagnóstica de referencia (“*gold-standard*”) para el diagnóstico de certeza. Su principal herramienta es la elaboración de una historia clínica completa, ya que hoy en día se considera que la presencia de los síntomas típicos es suficiente para establecer el diagnóstico clínico de la enfermedad y por lo general, no es preciso recurrir a exploraciones complementarias antes de iniciar el tratamiento³. En cuanto a la epidemiología de la ERGE se puede decir que la ausencia de una prueba diagnóstica de referencia, la no utilización del mismo concepto patológico en los estudios disponibles realizados y la gran variabilidad existente en cuanto la descripción de los síntomas por el paciente, hace muy difícil una estimación adecuada de su prevalencia. A pesar de esto, una revisión sistemática de estudios poblacionales realizada por El-Serag *et al*^{4,5} objetivó que la prevalencia de la clínica de la ERGE aumentó en un 50% hasta 1995, y que ha permanecido relativamente constante desde entonces. También se vio que la prevalencia media es mayor en Norte América (19,8%), más baja en el Sudeste Asiático (5,2%) e intermedia en Europa y Oriente Medio (15,2% y 14,4%, respectivamente)⁵. En España, los estudios muestran una prevalencia que varía en torno al 15 y 30% según los autores consultados, y que representa aproximadamente el 5% de las consultas en atención primaria^{6,7}.

Los fármacos más relevantes en el tratamiento de esta patología son los antagonistas de histamina-2 (Anti-H₂) y los inhibidores de la bomba de protones (IBP), fármacos que se clasifican dentro de la categoría de “antiulcerosos”. Según el último informe publicado por el Ministerio de Sanidad sobre la utilización de medicamentos en España durante el periodo 2000-2012, el consumo de antiulcerosos ha pasado de 33,3 DHD en 2000 a 136,8 DHD en 2012, lo que supone un incremento de 310,4%, en parte explicado por el aumento de consumo de IBP (más del 500%)⁸.

El impacto que tiene la ERGE sobre la calidad de vida del paciente y el elevado coste que supone su manejo, justifican la necesidad de realizar un abordaje terapéutico efectivo y eficiente basado en la mejor evidencia disponible.

OBJETIVOS

La elaboración de este trabajo se fundamenta en llevar a cabo una revisión bibliográfica descriptiva sobre el tratamiento farmacológico de la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico. Los objetivos que se buscan son los siguientes:

- Presentar una visión actual del tratamiento de una patología altamente prevalente tanto en el ámbito de la atención primaria como en el entorno especializado;



mediante la exposición y descripción de los distintos grupos de fármacos con los que se cuenta para esta patología.

- Mostrar los aspectos más relevantes del papel que tienen los distintos fármacos disponibles en el manejo de esta enfermedad, comparándolos entre ellos y con otras formas de tratamiento no farmacológico, véase la cirugía.
- Aportar información sobre las últimas novedades farmacológicas y posibles campos a investigar sobre este tema.

METODOLOGÍA

Para la realización de esta revisión bibliográfica descriptiva se utilizaron buscadores de fuentes bibliográficas primarias y secundarias. A través de la Biblioteca Virtual M-HULP, se llevaron a cabo una serie de búsquedas en la base de datos UpToDate® y otras fuentes de información, las revistas *Medicine* y *Gastroenterology Clinics of North America*, a partir de las cuales se obtuvieron los artículos utilizados para la revisión. La estrategia de búsqueda consistió en la utilización de las siguientes palabras clave: “gastroesophageal reflux disease”, “medical treatment” y “proton pump inhibitors”. La búsqueda se completó con la revisión de algunas de las referencias incluidas en los artículos recuperados y la consulta de libros con información relevante sobre el tema en cuestión. La selección de dichos artículos fue realizándose, mediante la evaluación de los títulos y sus resúmenes. También se obtuvo el texto completo de aquellos potencialmente relevantes para ser sometidos nuevamente a la evaluación de su elegibilidad, todo ello en función de los objetivos expuestos en el punto anterior.

RESULTADOS

El tratamiento de la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (ERGE) consiste fundamentalmente en evitar la exposición del esófago al material gástrico, tratando de alcanzar los siguientes objetivos:

1. Controlar y eliminar los síntomas.
2. Curación de las lesiones.
3. Prevención de la recidiva y de las complicaciones.
4. Mejorar la calidad de vida del paciente.

Aunque la terapia óptima debería de cumplir todas estas premisas, no todos los tratamientos disponibles logran el cumplimiento de estos objetivos en todos los pacientes. Dicho esto, los pilares sobre los que se basa el tratamiento de la ERGE son los siguientes:



❖ **MODIFICACIONES DEL ESTILO DE VIDA:**

Consisten en una serie de medidas higiénico-dietéticas recomendadas en la práctica clínica, por ejemplo, evitar alimentos y/o situaciones que faciliten o desencadenen el reflujo (grasas, chocolate, cafeína, alcohol, ejercicio físico intenso, comidas copiosas, etc.). Estas recomendaciones carecen de suficiente evidencia clínica acerca de su verdadera utilidad⁹, sin embargo, sí que se ha visto que la elevación del cabecero de la cama en pacientes con síntomas nocturnos y/o la pérdida de peso, sí que suponen una mejora de los síntomas de la ERGE, como lo muestra una revisión sistemática de dieciséis ensayos aleatorizados que evaluó el impacto de estas medidas sobre la ERGE^{10, 11}.

❖ **TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO:**

Es la medida de mayor relevancia clínica para la consecución de los objetivos anteriormente expuestos. Se basa en el uso de una serie de fármacos que buscan evitar y/o reducir la exposición del esófago al contenido gástrico o duodenal. Esto se puede conseguir de maneras distintas:

- a) Aumentando la motilidad digestiva con fármacos PROCINÉTICOS.
- b) Protegiendo la mucosa digestiva con AGENTES PROTECTORES.
- c) Neutralizando el ácido del estómago con ANTIÁCIDOS.
- d) Disminuyendo la formación de ácido del estómago con ANTISECRETORES.

a) FÁRMACOS PROCINÉTICOS:

Actúan estimulando la motilidad esofagogástrica, aumentando el tono y reduciendo las relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior (EEI), y en algún caso también modificando el flujo, la composición de la saliva y la secreción de bicarbonato por las glándulas esofágicas. Sus funciones por lo tanto son: aumentar la motilidad digestiva y acelerar el vaciamiento gástrico.

Los fármacos con actividad procinéctica para el tratamiento de la ERGE y sus dosis terapéuticas son: cisaprida, 10 mg/8 horas; domperidona, 10 mg/8 horas; metoclopramida, 10mg/8 horas; cleboprida, 500 mcg/8 horas; levosulpirida, 25 mg/8 horas y cinitaprida, 1 mg/8 horas. El más estudiado y efectivo de todos ellos es la cisaprida, que posee una eficacia similar a los anti-H₂, pero su uso ha sido restringido en muchos países debido a su potencial de provocar arritmias cardíacas graves, a veces mortales, tales como taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y torsade de pointes¹².



La domperidona ha estado indicada en niños con reflujo en caso de persistencia de los síntomas o de presentarse complicaciones tras el tratamiento con medidas dietéticas, medidas posturales y/o utilización de alginatos¹³. Aunque aparentaba ser una alternativa terapéutica segura a la cisaprida, se reportaron casos de prolongación del intervalo QT y arritmia ventricular tras su administración oral¹⁴, que han conllevado la restricción de su uso en determinados países, entre los que se encuentra incluido España¹⁵.

Con respecto a la metoclopramida se ha demostrado que sí es capaz de aumentar la presión del EEI, el vaciado gástrico y mejorar el peristaltismo¹⁶. Sin embargo, en un estudio aleatorizado a doble ciego de pacientes con esofagitis erosiva se vio que la metoclopramida no lograba mejorar la exposición esofágica a ácido y el aclaramiento esofágico¹⁷; al igual que se evidenció en otro estudio, en el cual la adición de metoclopramida a la ranitidina no resultó beneficiosa para la curación de la esofagitis erosiva ni para el control de los síntomas¹⁸. Estas conclusiones junto con los importantes efectos secundarios que tiene la metoclopramida a nivel del sistema nervioso central (somnolencia, agitación, irritabilidad, depresión y reacciones distónicas¹⁹) llevaron a considerarla como un fármaco no recomendado para el tratamiento de la ERGE²⁰.

El resto de los procinéticos no han sido suficientemente evaluados, aunque sí que se han visto modestos efectos beneficiosos para el tratamiento de la ERGE²¹. Actualmente no existen datos consistentes en la literatura que apoyen el uso de procinéticos para el reflujo, pues aunque han demostrado efectividad asociados a anti-H₂, sus efectos son menores que con los inhibidores de la bomba de protones (IBP)²². Su uso ha quedado relegado al subgrupo de pacientes con predominio de regurgitación y retraso del vaciamiento gástrico, asociados a un IBP¹.

b) AGENTES PROTECTORES:

Los protectores de la mucosa ejercen su acción creando un efecto barrera entre el contenido refluido y la mucosa esofágica. Este grupo de fármacos está representado por el sucralfato. Se trata de un agente surfactante compuesto de sacarosa, aluminio y sulfato, que en medio ácido se polimeriza, adhiriéndose a la superficie de la mucosa, ejerciendo un efecto citoprotector local mediante su unión a los ácidos biliares y a la pepsina, facilitando además la cicatrización de lesiones por mecanismos aún desconocidos²³. A pesar de sus efectos, dada su corta duración y su limitada eficacia en comparación con los IBP, su uso está limitado al manejo de la ERGE durante el embarazo²⁴ y pudiera ser de utilidad en casos en los que interese tratar de forma específica el reflujo alcalino¹. Este



medicamento se ha de tomar en ayunas, una hora antes de las comidas o dos horas después.

c) FÁRMACOS ANTIÁCIDOS:

Los antiácidos son fármacos que actúan neutralizando la secreción ácida del estómago, más específicamente el ácido clorhídrico secretado por las células parietales, lo que hace que aumente el pH gástrico y se reduzca la exposición de la mucosa esofágica al ácido del estómago.

Los antiácidos son muchos y muy variados, pero generalmente se basan en una combinación de trisilicato de magnesio, hidróxido de aluminio o carbonato cálcico, como es el caso del almagato y magaldrato, los dos, derivados de aluminio y de magnesio. El incremento del pH del estómago por acción de estos antiácidos hace que también se reduzca la formación y la actividad de la pepsina. En el caso del almagato, también tiene la capacidad de adsorber y neutralizar los ácidos biliares cuando refluyen al estómago.

Dentro de esta categoría también se puede incluir al alginato de sodio, que es una sal insoluble del ácido algínico que se obtiene de las paredes celulares de las algas y que reacciona con el ácido gástrico para formar un complejo en forma de gel con pH neutro, que flota en el contenido del estómago, reduciendo así el ácido postprandial en el estómago proximal²⁵, impidiendo de forma efectiva el reflujo. Los estudios que han evaluado la eficacia del alginato de sodio en los síntomas de la ERGE y la exposición del esófago al ácido, han tenido resultados contradictorios, lo que hace que su papel en el manejo de la ERGE no esté aún claro²⁶⁻³¹.

Este grupo de fármacos tienen un inicio de acción rápido, en torno a cinco minutos²³, por lo que se debe administrar después de las comidas o cuando se presenten los síntomas. La duración de sus efectos es corta, se ha establecido entre 30 a 60 minutos²³. Estas características son las responsables de su indicación principal: control sintomático en los casos leves y alivio de la clínica que pueda aparecer de forma esporádica³². Algunos expertos, considerando la frecuente utilización de antiácidos fuera de prescripción y también el alivio añadido que puede proporcionar su administración a demanda, sugieren su indicación ocasional como terapia adyuvante a los inhibidores de la bomba de protones, con el objetivo de mejorar el control de los síntomas típicos en casos en los que el antisecretor presente pérdidas esporádicas de eficacia¹. En general, los antiácidos son menos eficaces que los antisecretores, aunque la asociación de antiácido y alginato podría ser superior en la resolución de los síntomas a los anti-H₂ empleados a demanda³³.



d) FÁRMACOS ANTISECRETORES:

Dentro de este grupo se distinguen dos tipos, los antagonistas de los receptores de la histamina H₂ (anti-H₂) y los inhibidores de la bomba de protones (IBP). Ambos inhiben la secreción ácida, consiguiendo la disminución del pH gástrico. Se diferencian entre sí en sus distintos mecanismos de acción.

▪ Antagonistas del receptor de histamina 2 (Anti-H₂):

Este grupo de fármacos disminuyen la secreción ácida mediante la inhibición competitiva y reversible de los receptores de histamina H₂, situados en las células parietales gástricas. Estos receptores al ser estimulados, activan la enzima adenilatociclasa, produciendo un aumento de los niveles de AMPc, que por un mecanismo en cascada, activa a la bomba de protones y por tanto, la secreción gástrica. Al tratarse de fármacos antagonistas de estos receptores, consiguen por lo tanto la supresión de la secreción ácida.

Los antagonistas-H₂ y sus dosis terapéuticas son: cimetidina, 800-1000 mg/día; ranitidina 300 mg/día; famotidina, 40 mg/día; nizatidina, 300 mg/día y roxatidina, 150 mg/día.

De éstos, los únicos principios activos disponibles en España en la actualidad son la ranitidina y la famotidina. Ambos son antagonistas muy específicos, ya que no afectan a los receptores de histamina H₁. La ranitidina presenta una potencia 4-12 veces mayor que la cimetidina, similar a la nizatidina, y 4-5 veces menor que la famotidina. Esta diferencia tan amplia no implica ningún beneficio terapéutico, si no solo la necesidad de una dosis mayor. La famotidina a su vez, presenta una potencia 40-60 veces mayor que la cimetidina.

En contraste con los antiácidos, los anti-H₂ tienen un inicio de acción más lento, alcanzan las concentraciones máximas dos horas y media tras la administración y sus efectos son mucho más duraderos, en torno a las 4-10 horas³⁴. Los anti-H₂ son más eficaces en la disminución de la frecuencia y severidad de los síntomas de pirosis en comparación con los antiácidos y con placebo²³. Sin embargo, la eficacia de los anti-H₂ en pacientes con esofagitis erosiva es limitada. Mientras que la tasa de curación de la mucosa en pacientes con esofagitis erosiva leve es del 10-24% más alta con la terapia anti-H₂ en comparación con placebo, los anti-H₂ son ineficaces en pacientes con esofagitis erosiva grave³⁵⁻³⁷.

Este grupo de fármacos constituían el tratamiento de elección de la ERGE, pero el desarrollo en algunos casos de taquifilaxia al inicio del tratamiento³⁸ junto con el advenimiento de fármacos más potentes como los IBP, han limitado su uso como terapia de mantenimiento. Actualmente se consideran una alternativa válida a los IBP en las



formas con sintomatología leve, y asociados a un IBP cuando existen síntomas nocturnos persistentes³⁹, pudiendo llegar a ser efectivos en casos de esofagitis leves o moderadas³. Según el último informe publicado de utilización de medicamentos antiulcerosos en España durante el periodo 2000-2012, el consumo global de Anti-H₂ ha disminuido a menos de la mitad, pasando de 10,4 DHD en 2000 a 4,9 DHD en 2012. Durante el periodo de estudio ha disminuido la utilización de todos los principios activos y se ha suspendido la comercialización de varios principios activos (nizatidina, roxatidina, cimetidina, ranitidina/citrato de bismuto, famotidina/antiácidos), como se ha dicho anteriormente la ranitidina y la famotidina son los dos principios activos de este subgrupo que se mantienen actualmente en el mercado.⁸

▪ **Inhibidores de la bomba de protones (IBP):**

Los inhibidores de la bomba de protones son benzimidazoles que actúan como inhibidores específicos, no competitivos e irreversibles de la bomba ATPasa H⁺/K⁺, localizada en la superficie de la célula parietal gástrica. El bloqueo de dicha bomba de protones impide la producción de ácido gástrico, tanto basal como ante un estímulo, independientemente de cuál sea éste (acetilcolina, gastrina y/o histamina).

Los IBP se unen mediante enlaces covalentes a la bomba de protones; debido a esto, la única forma que tiene la célula parietal de recuperar su actividad secretora es la síntesis de nuevas bombas, lo que supone un gran periodo de tiempo y explica la larga duración de los efectos de los IBP, que pueden llegar hasta cuatro días tras la administración de una dosis única, a pesar de su baja semivida plasmática. Estos fármacos son más efectivos cuando se toman 30 minutos antes de la primera comida del día, porque la cantidad de ATPasa H⁺/K⁺ presente en la célula parietal es mayor después de un ayuno prolongado²³. Los fármacos inhibidores de la bomba de protones y sus dosis terapéuticas son: omeprazol, 20 mg/día; lansoprazol, 30 mg/día; pantoprazol, 40 mg/día; rabeprazol, 20 mg/día y esomeprazol, 40 mg/día.

La administración de dosis estándar de IBP durante ocho semanas, se ha visto que resuelve los síntomas de la ERGE y la curación de la esofagitis en más del 86% de pacientes que cursan con esofagitis erosiva⁴⁰. Los IBP están indicados en pacientes con persistencia de síntomas leves o intermitentes tras el fracaso del tratamiento con antiácidos o anti-H₂, en pacientes con sintomatología frecuente y/o grave que deteriora la calidad de vida y en casos de esofagitis erosiva²³.



Según el informe de utilización de medicamentos antiulcerosos en España durante el periodo 2000-2012, los IBP son el grupo más utilizado en todo el periodo, y ha pasado de representar el 65,4% del consumo total de antiulcerosos en el 2000 al 96,2% en el año 2012. Entre los IBP el más utilizado es el omeprazol, con 18,1 DHD en 2000 y 104,0 DHD en 2012. En el año 2012 el omeprazol representó el 79,1% del consumo de los IBP y el 76,1% del total del grupo de antiulcerosos. El resto de los IBP (esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol y rabeprazol) también han aumentado en este periodo aunque en menor medida que omeprazol en términos absolutos.⁸

➤ ***Comparativa de la eficacia entre los diferentes IBP:***

No hay grandes diferencias en términos de eficacia entre los IBP, pero sí que se ha demostrado que a las dosis recomendadas, esomeprazol es algo más eficaz, siendo su efecto más precoz que omeprazol, lansoprazol, pantoprazol y rabeprazol, especialmente en las formas con esofagitis grave⁴¹.

Esomeprazol ha demostrado un mejor control de la inhibición ácida y una mayor duración del pH intragástrico por encima de cuatro durante más horas al día que el resto de los IBP⁴², así como una mayor rapidez en el alivio de la pirosis. Debido a esto, sí que se puede recomendar como una posible pauta de mejora ante situaciones de refractariedad a otros IBP.

Tampoco parece haber diferencias muy significativas en la respuesta a los diferentes IBP con los distintos tratamientos de mantenimiento en la resolución de los síntomas y la curación de la esofagitis, aunque sí se ha detectado que esomeprazol de 20 mg/día es superior en ganancia terapéutica a lansoprazol (15 mg/día) y pantoprazol (20 mg/día), con una tasa de remisión de la esofagitis a los 6 meses del 11 y 14% respecto a cada uno⁴²⁻⁴⁴.

➤ ***Comparativa de la eficacia entre los anti-H₂ y los IBP:***

En comparación con los anti-H₂, se puede afirmar que los IBP proporcionan un alivio de los síntomas de la ERGE más rápido y son más eficaces en el control de la sintomatología de esta patología^{45, 46}. En un metanálisis de 34 ensayos que incluyeron 1314 individuos, los IBP fueron significativamente más efectivos que los anti-H₂ para aliviar la pirosis en pacientes tratados empíricamente para la ERGE (Riesgo Relativo = 0,66, con un Intervalo de Confianza del 95% de 0,60-0,73) y en pacientes con reflujo no erosivo objetivado en endoscopia superior (Riesgo Relativo = 0,78, con un Intervalo de Confianza del 95% de 0,62-0,97)⁴⁶. También se ha comprobado que los IBP son más eficaces que los anti-H₂ en la curación de la esofagitis erosiva, independientemente de su gravedad, de la dosis y de la duración del tratamiento^{36, 47, 48}.

e) OTRAS TERAPIAS FARMACOLÓGICAS:

A parte de los fármacos anteriormente citados y que constituyen la base del tratamiento farmacológico de la ERGE, se pueden añadir otras alternativas terapéuticas que están siendo estudiadas y que podrían ser campos de investigación para futuros tratamientos.

• **Agonistas GABA-B:**

El baclofeno es un análogo del neurotransmisor inhibitorio, ácido γ -aminobutírico (GABA). Actúa inhibiendo los reflejos monosinápticos y polisinápticos en la médula espinal a través de la estimulación de los receptores GABA-B. Durante muchos años ha estado disponible para el tratamiento de la espasticidad, pero recientemente se ha visto que reduce las relajaciones transitorias del EEI y episodios de reflujo en humanos⁴⁹. También ha demostrado ser capaz de disminuir el número de eventos de reflujo ácido y no ácido postprandial⁵⁰, la actividad nocturna de reflujo⁵¹ y el reflujo duodenogástrico como se demostró mediante la monitorización del reflujo biliar⁵².

Dadas las limitadas opciones de tratamiento para los síntomas refractarios a los IBP, puede considerarse adecuado la administración de una dosis de 5 a 20 mg de baclofeno, siempre y cuando se tenga la documentación objetiva de la sintomatología persistente, a pesar del tratamiento óptimo con IBP; teniendo en cuenta que no hay datos que evalúen su eficacia a largo plazo⁵³. A pesar de sus efectos positivos, su uso está limitado por los frecuentes efectos secundarios que conlleva su administración (náuseas, somnolencia, mareos y fatiga)⁵⁴. Además, el baclofeno aún no ha sido aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) para el tratamiento de la ERGE.

• **Antagonistas del receptor metabotrópico de glutamato-5:**

Los receptores metabotrópicos periféricos de glutamato se han asociado al control de las relajaciones transitorias del EEI por modulación de la mecanosensibilidad por vías aferentes. En un estudio de prueba se vio que el modulador alostérico negativo del receptor metabotrópico de glutamato-5 (mGluR5), ADX10059 reducía este tipo de relajaciones y la exposición esofágica a ácido⁵⁵. Sin embargo, el desarrollo de este medicamento se suspendió a causa de su hepatotoxicidad. Más recientemente se vio que AZD2066, otro antagonista mGluR5, disminuía las relajaciones transitorias y los episodios de reflujo en individuos sanos sin causar reacciones adversas significativas⁵⁶, pero no hay más estudios disponibles que avalen su acción.



- **Otros agentes antirreflujo:**

Los agonistas del receptor cannabinoide, dronabinol⁵⁷ y rimonabant⁵⁸, han mostrado su capacidad para reducir las relajaciones transitorias del EEI a nivel postprandial. Sin embargo, en ensayos adicionales estos compuestos se consideraron inadecuados debido a los efectos secundarios que ocasionaban, que fueron principalmente náuseas y vómitos⁵⁴.

Otra potencial diana terapéutica en este campo es la colecistoquinina (CCK). Aunque se vio que la loxiglumida, antagonista del receptor de la CCK, reducía las relajaciones transitorias del EEI, el efecto sobre el reflujo postprandial fue modesto y no se ha continuado su estudio⁵⁹.

❖ **TRATAMIENTO QUIRÚRGICO Y TRATAMIENTO ENDOSCÓPICO:**

La funduplicatura total o parcial es la técnica quirúrgica más extendida para esta patología; constituye una alternativa al tratamiento médico en grupos selectivos de pacientes, y busca reconstruir la barrera antirreflujo, pudiéndose realizar de forma abierta o por vía laparoscópica. Tiene buenos resultados con datos de un 90% de éxito terapéutico a los 10 años⁶⁰. Sin embargo, en el estudio LOTUS, un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, europeo, en el que se comparó el tratamiento médico (esomeprazol 20-40 mg/24 horas) con la cirugía antirreflujo laparoscópica, se apreciaron mejores resultados con esomeprazol a los 5 años (92% frente a 85%) y además, con menores síntomas lógicamente debidos a la propia cirugía (dificultad para eructar o vomitar, disfagia, distensión)⁶¹. En otro estudio a largo plazo (12 años) no se vio diferencia en la prevención de complicaciones (adenocarcinoma y estenosis), encontrando que un porcentaje muy alto de pacientes seguían necesitando IBP a pesar de la cirugía⁶². Por lo tanto, las indicaciones de la cirugía quedarían limitadas a la refractariedad al tratamiento médico (recurrencias frecuentes, intolerancia por efectos secundarios, etc.) y/o el deseo del paciente.

Junto al tratamiento quirúrgico se puede incluir el tratamiento endoscópico, que se basa en la utilización de una serie de técnicas para evitar el reflujo. La ablación por radiofrecuencia (método Stretta) es la de mayor importancia, ya que recientemente ha sido aprobada en EE.UU. Está indicada para pacientes mayores de 18 años, que presentan síntomas de pirosis y regurgitación, con respuesta parcial al tratamiento con IBP y que han rechazado la funduplicatura quirúrgica⁶³.



CONCLUSIONES

- El tratamiento farmacológico de la ERGE se basa fundamentalmente en la supresión ácido-gástrica con inhibidores de la bomba de protones (IBP).
- No se han visto diferencias significativas entre los distintos IBP disponibles para lograr el control de los síntomas y la curación de la esofagitis erosiva, a excepción del esomeprazol que sí ha demostrado ser más eficaz en casos de esofagitis erosiva grave.
- Los IBP son más eficaces y más rápidos que los anti-H₂ tanto en el control de la sintomatología de la ERGE como en la curación de la esofagitis erosiva, independientemente de su gravedad, de la duración y de la dosis del tratamiento.
- Los inhibidores de las relajaciones transitorias del EEI han demostrado ser capaces de reducir los episodios de reflujo y los síntomas de esta patología, pero de todos ellos, en la actualidad sólo se cuenta con el agonista GABA-B, baclofeno, para éste propósito, ya que el desarrollo de los otros compuestos se detuvo debido a la baja eficacia y a la aparición de efectos secundarios.
- Tanto el tratamiento quirúrgico como el endoscópico quedan limitados a pacientes refractarios al tratamiento farmacológico, constituyendo por lo tanto una alternativa terapéutica al tratamiento médico.
- El impacto que tiene esta patología sobre la calidad de vida del paciente y el reconocimiento de su potencial de malignidad convierten a esta enfermedad en un problema asistencial de primer orden, quedando justificada la necesidad de un esfuerzo investigador permanente de esta patología y de nuevos tratamientos seguros y eficaces para su resolución.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alcedo J y Mearin F. La enfermedad por reflujo gastroesofágico y sus complicaciones. En: Montoro Huguet M.A. y García Pagán J.C. Gastroenterología y Hepatología. Problemas comunes en la práctica clínica. 2ª Edición. Madrid, Barcelona: Jarpyo Editores; 2012. p. 197-211.
2. Vakil N, Van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R and the Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol*. 2006. 101:1900-20.
3. Alberca de las Parras F, Álvarez Higuera F.J, Belchí Segura E y Carballo Álvarez F. Enfermedad por reflujo gastroesofágico. *Medicine*. 2012; 11 (1):1-12.
4. El-Serag HB. Time trends of gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007; 5: 17-26.
5. El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, et al. Update on the epidemiology of gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2013; 0: 1-10.
6. Bredenoord AJ, Pandolfino JE, Smout AJ. Gastro-esophageal reflux disease. *Lancet*. 2013; 381: 933-42.
7. Mendive Arbeloa J.M, Mascort Roca J.J, Carrillo Muñoz R. Enfermedad por reflujo gastroesofágico. Barcelona: Sociedad Española de medicina de familia y Comunitaria. 2014.
8. Utilización de medicamentos antiulcerosos en España durante el periodo 2000-2012. Informe de utilización de medicamentos. (U/AUL/1501214). Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. (27/01/2014) Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/informes.htm>.
9. Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica sobre ERGE. Manejo del pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). Guía de Práctica Clínica. Actualización 2007. Asociación Española de Gastroenterología, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericano; 2007. Programa de Elaboración de Guías de Práctica Clínica en Enfermedades Digestivas, desde la Atención Primaria a la Especializada: 1. Disponible en: <http://www.guiasgastro.net>.
10. 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.



11. Ness-Jensen E, Lindam A, Lagergren J, Hveem K. Weight loss and reduction in gastroesophageal reflux. A prospective population-based cohort study: the HUNT study. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 376.
12. Caraballo L, Molina G, Weitz D, Piskulic L, Avila A y Marzi M. Revisión Sistemática de la evidencia de efectos proarrítmicos de domperidona en infantes. *Farm. Hosp.* 2014; 38(5):438-444.
13. Caffaratti M. Eficacia y seguridad de domperidona en el reflujo gastroesofágico en niños. *Boletín Cime (Centro de información de medicamentos). Córdoba (Argentina).* 2012; 13(2). Disponible en: <http://cime.fcq.unc.edu.ar/boletin%20domperidona%2019-06-12.pdf>.
14. Deepak P, Ehrenpreis ED, Sadozai Y, Sifuentes H. Tu1470 Co-Prescription of Interacting Medications, Arrhythmias and Treatment With Domperidona. *Gastroenterology.* 2012; 142 (5) (Suppl 1): S-841-2.
15. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Domperidona y riesgo cardíaco; 10 de marzo de 2014. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/docs/NI-MUH-FV-04-2014-domperidona.pdf>.
16. Champion MC. Prokinetic therapy in gastroesophageal reflux disease. *Can J Gastroenterol.* 1997; 11 (Suppl B): 55B–65B.
17. Grande L, Lacima G, Ros E, et al. Lack of effect of metoclopramide and domperidone on esophageal peristalsis and esophageal acid clearance in reflux esophagitis. A randomized, double-blind study. *Dig Dis Sci* 1992; 37:583–8.
18. Richter JE, Sabesin SM, Kogut DG, et al. Omeprazole versus ranitidine or ranitidine/metoclopramide in poorly responsive symptomatic gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 1996; 91:1766– 72.
19. Rao AS, Camilleri M. Review article: metoclopramide and tardive dyskinesia. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31:11–9.
20. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 308– 28.
21. Hershcovici T, Fass R. Gastro-esophageal reflux disease. Beyond proton pump inhibitor therapy. *Drugs* 2011; 71:2381–9.
22. Dent J, Brun J, Fendrick AM, Fennerty MB, Janssens J, Kahrilas PJ, et al. An evidence-based appraisal of reflux disease management-The Genval Workshop Report. *Gut.* 1999; 44 Sup 12:S1-16.



23. Kahrilas P.J. Medical management of gastroesophageal reflux disease in adults. In UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2009.
24. Simon B, Ravelli GP, Goffin H. Sucralfate gel versus placebo in patients with non-erosive gastro-esophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10: 441.
25. Rohof WO, Bennink RJ, Smout AJ, et al. An alginate-antacid formulation localizes to the acid pocket to reduce acid reflux in patients with gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 1585.
26. Poynard T, Vernisse B, Agostini H. Randomized, multicentre comparison of sodium alginate and cisapride in the symptomatic treatment of uncomplicated gastro-esophageal reflux. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 159.
27. Sweis R, Kaufman E, Anggiansah A, et al. Post-prandial reflux suppression by a raft-forming alginate (Gaviscon Advance) compared to a simple antacid documented by magnetic resonance imaging and pH-impedance monitoring: mechanistic assessment in healthy volunteers and randomised, controlled, double-blind study in reflux patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 1093.
28. Chiu CT, Hsu CM, Wang CC, et al. Randomised clinical trial: sodium alginate oral suspension is non-inferior to omeprazole in the treatment of patients with non-erosive gastroesophageal disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 1054.
29. Thomas E, Wade A, Crawford G, et al. Randomised clinical trial: relief of upper gastrointestinal symptoms by an acid pocket-targeting alginate-antacid (Gaviscon Double Action) - a double-blind, placebo-controlled, pilot study in gastro-esophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 595.
30. Komazawa Y, Adachi K, Mihara T, et al. Tolerance to famotidine and ranitidine treatment after 14 days of administration in healthy subjects without *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 678.
31. Wolfe MM, Sachs G. Acid suppression: optimizing therapy for gastroduodenal ulcer healing, gastroesophageal reflux disease, and stress-related erosive syndrome. *Gastroenterology* 2000; 118: S9.
32. Katz PO, Stein EM. Medical management of gastroesophageal reflux disease. In: Richter JE, Castell DO, editors. *The esophagus*. Oxford (UK): Wiley; 2012.
33. Tran T, Lowry AM, El-Serag HB. Meta-analysis: the efficacy of over-the-counter gastro-esophageal reflux disease therapies. *Aliment Pharmacol Ther* 2007(15); 25: 143-53.



34. Sabesin SM, Berlin RG, Humphries TJ, et al. Famotidine relieves symptoms of gastroesophageal reflux disease and heals erosions and ulcerations. Results of a multicenter, placebo-controlled, dose-ranging study. USA Merck Gastroesophageal Reflux Disease Study Group. *Arch Intern Med* 1991; 151: 2394.
35. Cloud ML, Offen WW, Robinson M. Nizatidine versus placebo in gastroesophageal reflux disease: a 12-week, multicenter, randomized, double-blind study. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 1735.
36. Hunt R. Acid suppression for reflux disease: "off-the-peg" or a tailored approach? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 210.
37. Ip S, Chung M, Moorthy D, et al. Comparative effectiveness of management strategies for gastroesophageal reflux disease: Update. (Prepared by Tufts Medical Center Evidence-based Practice Center under Contract No. HHS 290-2007-10055-I.) Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. September 2011. Available:http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/165/755/CER29GERD_20110926.pdf.
38. Kahrilas P.J. Gastroesophageal reflux disease. *JAMA* 1996; 276: 983.
39. Armstrong D, Sifrim D. New pharmacologic approaches in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Clin N Am*. 2010; 39: 393-418.
40. Hunt R. Acid suppression for reflux disease: "off-the-peg" or a tailored approach? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 210.
41. Garrigues V, Pons V. Tratamiento de las enfermedades gastroenterológicas. 3^a ed. Barcelona: Elsevier Doyma. 2010; 19-29.
42. Castell DO, Kahrilas PJ, Richter JE, Vakil NB, Johnson DA, Zuckerman S, et al. Esomeprazole (40 mg) compared with lansoprazole (30 mg) in the treatment of erosive esophagitis. *Am J Gastroenterol*. 2002; 97: 575-83.
43. Labenz J, Armstrong D, Lauritsen K, Katelaris P, Schmidt S, Schütze K, et al. A randomized comparative study of esomeprazole 40 mg versus pantoprazole 40 mg for healing erosive esophagitis: the EXPOstudy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21:739-46.
44. Kahrilas PJ, Howden CW, Hughes N. Response of regurgitation to proton pump inhibitor therapy in clinical trials of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 1419.
45. Sigterman KE, van Pinxteren B, Bonis PA, et al. Short-term treatment with proton pump inhibitors, H₂-receptor antagonists and prokinetics for gastro-esophageal reflux



disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 5:CD002095.

46. Wang WH, Huang JQ, Zheng GF, et al. Head-to-head comparison of H2-receptor antagonists and proton pump inhibitors in the treatment of erosive esophagitis: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2005; 11:4067.

47. Fass R, Sifrim D. Management of heartburn not responding to proton pump inhibitors. *Gut* 2009; 58: 295.

48. Peura DA, Freston JW, Haber MM, et al. Lansoprazole for long-term maintenance therapy of erosive esophagitis: double-blind comparison with ranitidine. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 955.

49. Zhang Q, Lehmann A, Ridga R, et al. Control of transient lower esophageal sphincter relaxations and reflux by the GABA (B) agonist baclofen in patients with gastroesophageal reflux disease. *Gut* 2002; 50:19–24.

50. Vela M.F, Tutuian R, Katz PO, et al. Baclofen decreases acid and non-acid postprandial gastro-esophageal reflux measured by combined multichannel intraluminal impedance and pH. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 243–51.

51. Orr WC, Goodrich S, Wright S, et al. The effect of baclofen on nocturnal gastroesophageal reflux and measures of sleep quality: a randomized, cross-over trial. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24: 553–9.

52. Koek GH, Sifrim D, Lerut T, et al. Effect of the GABA (B) agonist baclofen in patients with symptoms and duodeno-gastro-esophageal reflux refractory to proton pump inhibitors. *Gut* 2003; 52: 1397–402.

53. Vela M. F, MD, MSCR. Medical treatment of GERD. The old and new. *Gastroenterol Clin N Am* 43. 2014; 121-133.

54. Armstrong D, Sifrim D. New pharmacologic approaches in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Clin N Am*. 2010; 39: 393-418.

55. Wang WH, Huang JQ, Zheng GF, et al. Head-to-head comparison of H2-receptor antagonists and proton pump inhibitors in the treatment of erosive esophagitis: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2005; 11:4067.

56. Fass R, Sifrim D. Management of heartburn not responding to proton pump inhibitors. *Gut* 2009; 58: 295.

57. Beaumont H, Jensen J, Carlsson A, et al. Effect of delta9-tetrahydrocannabinol, a cannabinoid receptor agonist, on the triggering of transient lower esophageal sphincter relaxations in dogs and humans. *Br J Pharmacol* 2009; 156: 153–62.



58. Scarpellini E, Blondeau K, Boeckxstaens V, et al. Effect of rimonabant on esophageal motor function in man. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 730–7.
59. Trudgill NJ, Hussain FN, Moustafa M, et al. The effect of cholecystokinin antagonism on postprandial lower esophageal sphincter function in asymptomatic volunteers and patients with reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1357–64.
60. Martínez de Haro LF, Ortiz A, Parrilla P, García Marcilla JA, Aguayo JL, Morales G. Long-term results of Nissen fundoplication in reflux esophagitis without strictures. Clinical, endoscopic and pH-metric evaluation. *Dig Dis Sci*. 1992; 37(4):523-7.
61. Galmiche JP, Hatlebakk JG, Attwood SE, Ell C, Fiocca R, Eklund S, et al. Laparoscopic antireflux surgery vs long-term esomeprazole treatment for chronic GERD. Final results after 5 yrs of follow up in the Lotus Study. *Gastroenterology*. 2010; 138: S53.
62. Spechler SJ, Lee E, Ahnen D, Goyal RK, Hirano I, Ramírez F, et al. Long-term outcome of medical and surgical therapies for gastroesophageal reflux disease: follow-up of a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001; 285(18):2331-8.
63. Auyang ED, Carter P, Rauth T, et al. SAGES Guidelines Committee. SAGES clinical spotlight review: endoluminal treatments for gastroesophageal reflux disease (GERD). *Surg Endosc* 2013; 27: 2658–72.