

**EDUCON****ASCOFAME**

Cuaderno No. 5 - Año 2, 2002 - Bogotá, D. C. - Colombia

**GASTROENTEROLOGÍA****TABLA DE CONTENIDO****EL TALLER DE GENVAL**

|  |         |
|--|---------|
| El taller de Genval: guías basadas en la evidencia para el manejo de la enfermedad por reflujo gastroesofágico .....                                 | Pág. 2  |
| El taller de Genval .....  | Pág. 2  |
| Definición de la enfermedad .....  | Pág. 3  |
| Síntomas más frecuentes .....  | Pág. 4  |
| Pruebas diagnósticas .....   | Pág. 5  |
| Tratamiento no farmacológico .....   | Pág. 6  |
| Tratamiento farmacológico .....  | Pág. 7  |
| Cirugía antirreflujo .....   | Pág. 9  |
| Análisis del reporte del grupo de trabajo de Genval sobre el manejo de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) basado en la evidencia ..... | Pág. 10 |
| Algo más sobre medicamentos .....  | Pág. 12 |
| Conclusiones .....   | Pág. 15 |
| Bibliografía .....   | Pág. 16 |
| Autoevaluación .....   | Pág. 16 |
| Examen consultado .....  | Pág. 18 |

**COMITÉ INTERNO DE ASCOFAME**

**Julio Enrique Ospina L., MD.**  
Director Ejecutivo

**Ricardo H. Escobar Gaviria, MD.**  
Jefe División de Salud y Educación  
Coordinador Educón - Ascofame

**Jnequeline Molina de Uriza**  
Gerente

**Diego Giraldo Samper**  
Jefe División de Evaluación

**César A. Rendón Valencia**  
Jefe División de Información

**EDITORIAL**

*En este último cuaderno de la serie de Gastroenterología, dentro del desarrollo del PROGRAMA DE ACTUALIZACIÓN MÉDICA PERMANENTE PAMP, hacemos una revisión breve del Taller de Genval, convocado en 1997 alrededor de un tema tan importante como el reflujo gastroesofágico, donde un grupo de expertos, con base en la evidencia disponible en el momento, generaron una serie de pautas para el manejo de la enfermedad, con un impacto significativo sobre las estrategias de aproximación a la misma en diferentes partes del mundo. Esta revisión está acompañada de un comentario de la profesora de Medicina Interna y Gastroenterología, Dra. Albis Hani, donde contextualiza las conclusiones más importantes dentro del ejercicio de la medicina en nuestro país.*

*Posteriormente se profundiza en dos medicamentos del grupo de inhibidores de la bomba de protones, omeprazol y su isómero óptico esomeprazol, que constituyen dos alternativas importantes para el tratamiento de la enfermedad ácido péptica, complementando la información comprendida en el Cuaderno 4 de esta misma serie.*

*De esta manera esperamos haberles brindado una revisión útil para su práctica clínica de la enfermedad ácido péptica, y los invitamos a continuar con las diferentes actividades de educación médica continua que estaremos desarrollando para su actualización y la obtención de créditos educativos.*

ASCOFAME – EDUCÓN  
[educon@ascofame.org.co](mailto:educon@ascofame.org.co)

## EL TALLER DE GENVAL: GUÍAS BASADAS EN LA EVIDENCIA PARA EL MANEJO DE LA ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO

*El diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (ERGE) aún presenta algunos retos, a pesar de los grandes avances en la comprensión de su fisiopatología. Su naturaleza crónica y el compromiso importante de la calidad de vida del paciente hacen que deba buscarse un tratamiento que ofrezca resultados a corto plazo y pueda mantenerse en el tiempo. Por este motivo, en octubre de 1997 se reunieron en Genval, Bélgica, 35 expertos entre médicos de atención primaria, especialistas en gastroenterología, administradores de salud y cirujanos provenientes de 16 países, para realizar un taller de trabajo multidisciplinario con metodología de medicina basada en la evidencia, sobre la enfermedad por reflujo gastroesofágico en adultos, con énfasis en el manejo práctico de esta entidad, tanto por parte del médico familiar, en la atención primaria del paciente, como de los especialistas en gastroenterología. El grupo de trabajo desarrolló recomendaciones en el manejo de todo el espectro de enfermedad debida al reflujo, basándose en toda la evidencia disponible en el momento.*

*En 1999 fueron publicadas las conclusiones de este trabajo en la revista Gut, de las cuales presentamos un resumen. Posteriormente, publi-*

*camos un comentario autorizado emitido por la doctora Albis Cecilia Hani de Ardila, especialista en Gastroenterología, Profesora asociada del Departamento de Medicina Interna, Gastroenterología, de la Pontificia Universidad Javeriana, Hospital San Ignacio, Bogotá.*

### EL TALLER DE GENVAL

*El modelo de trabajo incluyó la discusión de declaraciones enfocadas en temas específicos relacionados con el manejo no quirúrgico de la ERGE. A cada una de las declaraciones, se le buscaba la evidencia disponible, y posteriormente en sesiones plenarias se presentaban y se recogían los comentarios y experiencia de los participantes. La aceptación y el nivel de evidencia de cada una de las declaraciones fueron sometidos a votación por los delegados asistentes. No se consideraba representativa la opinión sobre alguna de las declaraciones, si más de 20% de los participantes consideraban que la evidencia relacionada no era suficiente.*

*La calificación de las declaraciones se realizó de la siguiente manera:*

| Categoría | Nivel de aceptación  |
|-----------|--|
| A         | Aceptada completamente   |
| B         | Aceptada con alguna reserva                                      |
| C         | Aceptada con mucha reserva                                       |
| D         | Rechazada con reserva  |
| E         | Rechazada completamente  |
| Categoría | Naturaleza de la evidencia                                       |
| A         | Estudios controlados bien diseñados y controlados apropiadamente |
| B         | Estudios de cohortes o casos controlados bien diseñados          |
| C         | Reporte de casos o estudios clínicos no controlados              |
| D         | Experiencia clínica propia                                       |
| E         | No hay evidencia suficiente disponible para formar una opinión   |

Tabla 1. (Tomado de Dent et al. An evidence-based appraisal of reflux disease management-the Genval Workshop Report. Gut 1999; 44 (suppl 2): S1-S16).

**DEFINICIÓN DE LA ENFERMEDAD**

*El primer punto de discusión fue la definición de la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico, precisándola en dos grupos diferentes: el primero, como la presencia de riesgo de alguna complicación física del reflujo gastroesofágico, como complicaciones de la esofagitis propiamente dicha, o mayor riesgo de asma, neumonía por aspiración y laringitis. Un segundo grupo incluye aquellas personas sin lesiones en la mucosa esofágica pero con la presentación de síntomas generados por el reflujo, lo suficientemente severos como para causar deterioro en la calidad de vida. Esta última situación, bastante frecuente, es conocida como Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico con Endoscopia Negativa, y su inclusión dentro de la denominación del Reflujo Gastroesofágico supone una ventaja para muchos pacientes con compromiso de su calidad de vida, pero sin lesiones*

*esofágicas demostrables por endoscopia digestiva, que se benefician de un tratamiento adecuado.*

*El mecanismo fisiopatológico propuesto para la aparición de síntomas es el contacto prolongado de la mucosa esofágica con ácido y pepsina del estómago, que al entrar en contacto con terminaciones nerviosas del esófago, producen dolor. También se acepta la presencia de sensibilidad aumentada de la mucosa esofágica, especialmente en aquellos pacientes con Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico con Endoscopia Negativa. El grupo de trabajo no encontró evidencia suficiente que soportara la idea generalizada de que algunos hábitos pueden jugar un papel en la patogénesis de la enfermedad – ni que su modificación ayude en el manejo.*

## SÍNTOMAS MÁS FRECUENTES

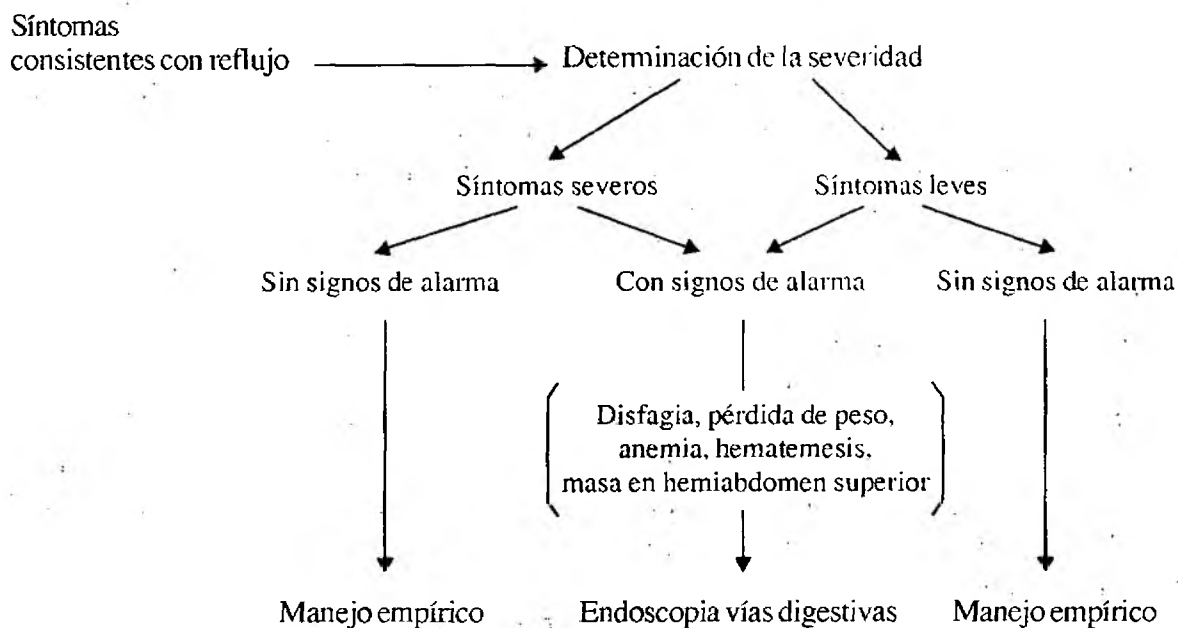
*De aquí se deriva que el síntoma principal de esta entidad es el dolor, de característica quemante, que se eleva desde el estómago o parte baja del pecho, hasta el cuello (ardor retroesternal), síntoma que recibe el nombre de pirosis y es el más frecuente en pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico, muchas veces asociado con regurgitación. Teniendo en cuenta que se considera un subgrupo importante de la Enfermedad por Reflujo Gastro Esofágico el compuesto por individuos sintomáticos sin hallazgos característicos en la endoscopia pero con compromiso de la calidad de vida, la pirosis se convierte en un factor cardinal para el diagnóstico. De hecho, en el taller de Genval encontraron que el síntoma de ardor retroesternal era un factor determinante en la disminución de la calidad de vida, independiente de la existencia o no de lesiones esofágicas, no sólo por la incomodidad propia del dolor, sino también por la preocupación del paciente sobre su causa, muchas veces asociándolo a entidades serias como cáncer. Además, los síntomas por reflujo son considerados de alto costo para la sociedad por las ausencias laborales y la disminución en la productividad en el trabajo.*

*Vale la pena llamar la atención sobre una situación señalada por el grupo de trabajo de Genval en el sentido que la intensidad y la frecuencia de los síntomas inducidos por reflujo son pobres predictores de la presencia o severidad de cambios endoscópicos en la mucosa (erosión o ulceración). Encontraron evidencia que mostraba que el patrón de síntomas es similar en*

*pacientes con y sin esofagitis. En adición, el espectro de severidad de la pirosis es similar en pacientes con y sin esofagitis. Sin embargo la pirosis es marginalmente más frecuente en pacientes con esofagitis que en quienes no la tienen. Por supuesto, la evolución de la enfermedad es más tórpida cuando hay lesiones mucosas, ya que éstas aumentan las posibilidades de presentación de complicaciones locales, como desarrollo de estenosis esofágica, esófago de Barrett, y ulceración profunda y sangrado. El esófago de Barrett, a su vez, es un factor de riesgo para adenocarcinoma esofágico.*

*Pero aunque el patrón de los síntomas por sí mismo no puede distinguir la presencia o no de esofagitis en pacientes con reflujo, su análisis es muy importante en la evaluación inicial del paciente, siendo clave diferenciar entre pirosis y otro tipo de molestias o dolor abdominal. Una vez determinada la presencia de pirosis, los autores proponen el siguiente flujograma de manejo, en donde la realización de endoscopia digestiva está sujeta a la severidad de los síntomas y la presencia o ausencia de signos asociados de alarma, que pueden estar indicando la existencia de complicaciones de una esofagitis o cáncer.*

Figura 1. Evaluación inicial de síntomas.



**PRUEBAS DIAGNÓSTICAS**

**Endoscopia de vías digestivas altas**

El grupo de trabajo hizo énfasis en la baja sensibilidad de la endoscopia de vías digestivas altas para el diagnóstico de Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico, ya que encontraron que en más de 50% de individuos con pirosis dos veces a la semana, durante seis meses, el examen no mostraba lesiones específicas en la mucosa. Consideran que una endoscopia negativa no debe descartar la enfermedad. Adicionalmente, la declaración que afirmaba que la biopsia de mucosa por endoscopia no servía para el diagnóstico de Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico, fue aceptada por los partici-

pantes, a pesar de no encontrar evidencia importante en este sentido, fuera de algunos estudios clínicos aislados que mostraron una pobre correlación entre el resultado de la biopsia con niveles de ácido en el esófago, medidos por monitoreo de pH.

Por lo anterior, existió controversia dentro del grupo de trabajo en cuanto al uso rutinario de la endoscopia durante la evaluación inicial del paciente. Algunos argumentos a favor fueron que aunque no pudiera comprobar o descartar la impresión diagnóstica de enfermedad por reflujo gastroesofágico sin esofagitis, sí es útil para descartar la presencia de otras entidades que pu-

sieran en peligro la vida del paciente, y por lo tanto disminuye la ansiedad que usualmente acompaña la sintomatología del reflujo

Para el diagnóstico de esófago de Barrett, la prueba con mayor sensibilidad es la endoscopia y biopsia de las lesiones. Para lo que no encontraron evidencia suficiente, fue en el tamaño de la lesión (metaplasia) relacionado con el riesgo de desarrollar un adenocarcinoma; algunos reportes de casos encontrados, mostraban el desarrollo de displasia y carcinoma sobre segmentos cortos de metaplasia, menores de 3 cm. No encontraron estudios con seguimiento a largo plazo, y consideran que el mejor manejo para ese tipo de lesiones aún está por definir, guiado por la experiencia del clínico.

### Monitoreo de pH

Otro examen diagnóstico que no tiene la sensibilidad que se le adjudica usualmente, es la medición de la exposición esofágica a ácido en 24 horas (monitoreo de pH). La evidencia reunida mostró que hasta una cuarta parte de los pacientes con esofagitis por reflujo típica, muestran valores normales de ácido en ese examen; ese mismo comportamiento lo mostraron una tercera parte de personas con enfermedad por reflujo con endoscopia negativa. Esto hace que el examen no pueda considerarse "el patrón dorado" para el diagnóstico, como se ha aceptado de forma generalizada. Lo que sí aumenta la sensibilidad de la prueba, es la posibilidad del paciente de medir, por medio de un botón, el pH del esófago cuando siente el ardor retroesternal. Sin embargo, la medición de ácido tiene adicionalmente algunas desventajas prácticas como son disponibilidad limitada de la prueba, no es

bien tolerado por el individuo, y requiere que la persona permanezca en su casa durante todo el día. Por lo anterior, las pautas del taller de Genvál sugieren la utilización de esta técnica diagnóstica sólo después de haber intentado endoscopia digestiva y/o ensayo terapéutico con inhibidores de bomba de protones.

### Hernia hiatal

La presencia o no de hernia hiatal asociada, tampoco es de mucha utilidad para el diagnóstico de Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico, así como tampoco la demostración de episodios de reflujo durante una fluoroscopia con bario, cada vez menos usada.

### Ensayos terapéuticos

Con alguna reserva los delegados de Genvál aceptaron la declaración sobre la utilidad de un ciclo de tratamiento con inhibidores de la bomba de protones, como ayuda diagnóstica. La rápida respuesta sintomática a la administración de esos medicamentos es frecuente en pacientes con reflujo, pero hasta el momento no se dispone de documentación adecuada sobre ningún fármaco con aprobación regulatoria para este fin.

### TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

Durante el desarrollo de este tema, los participantes en el taller revisaron la evidencia existente sobre el beneficio de varias medidas no farmacológicas, denominadas en conjunto como "cambios en el estilo de vida".

Debido al ciclo de presentación de los episodios de reflujo, siendo los más frecuentes en el período postprandial, con la persona sentada o de pie, la elevación de la cabecera de la cama para dormir no tiene mucha utilidad. Esta acción es justificada en unos pocos casos en los que los síntomas nocturnos son los más severos debido a una exposición mayor de ácido en la noche.

No encontraron evidencia que demostrara que la suspensión del cigarrillo tiene algún beneficio para el manejo del reflujo gastroesofágico, bien sea con esofagitis, o con endoscopia negativa. Los estudios fisiológicos y de pH muestran resultados encontrados, y no hay estudios rigurosos sobre el tema. Esta misma situación se presenta con el tema de los alimentos y el alcohol. Sin embargo, en este último caso, los delegados, con base en su experiencia clínica, estuvieron de acuerdo con la conveniencia de suspender de la dieta el alcohol y ciertas comidas irritantes.

Con base en lo anterior, una de las conclusiones del Taller es que las medidas en el estilo de vida, tales como la elevación de la cabecera de la cama, abolición de ciertas comidas y alcohol, bajar de peso en los obesos, dejar de fumar, las cuales son frecuentemente abocadas en el manejo inicial de pacientes con enfermedad por reflujo, son de mínimo, si alguno, beneficio para la terapia inicial y a largo plazo en pacientes con esofagitis. Incluso afirman que pueden desmejorar la calidad de vida, al no producir mejoría significativa, aumentando la ansiedad del paciente.

## TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Los delegados de Genval propusieron los siguientes objetivos del manejo en pacientes con Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (ERGE):

- ◆ Proporcionar alivio de la pirosis y restablecer calidad de vida.
- ◆ Curar la esofagitis por reflujo.
- ◆ Prevenir complicaciones; cuando se presentan, resolverlas.
- ◆ Evitar la recurrencia de la enfermedad.

La frecuencia de los síntomas está directamente relacionada con el porcentaje de tiempo que el pH esofágico está por debajo de 4. Por lo tanto, un control efectivo del pH intragástrico, y de igual manera intraesofágico, por encima de 4 es crítico para obtener rápidamente control sostenido de los síntomas del reflujo y además, asegurar la cicatrización de las lesiones esofágicas subyacentes. Para lograr un rápido y sostenido alivio de los síntomas es esencial que la terapia deba asegurar la curación de la esofagitis subyacente sin tener en cuenta su severidad.

Los medicamentos dirigidos a lograr esto son de varios tipos, con un nivel de eficacia ascendente comprobado, desde antagonistas de los receptores H<sub>2</sub> hasta reguladores de la motilidad gástrica, solos o combinados, o un inhibidor de la bomba de protones (IBP). Cuando se considera la eficacia relativa de las terapias con drogas para el manejo de la ERGE, los delegados de Genval estuvieron de acuerdo en que los IBP son superiores a otra clase de drogas en el ma-

nejo inicial de todos los pacientes, sin tener en cuenta la presencia o ausencia de esofagitis. Estas sustancias son más efectivas que otra clase de drogas en mantener el pH intragástrico por encima de 4, facilitando la rápida resolución de los síntomas por reflujo y la curación de la esofagitis subyacente cuando existe.

En el taller los participantes convinieron con que es muy frecuente que muchos médicos adopten un abordaje escalonado del manejo de la ERGE, iniciando la aproximación terapéutica con cambios en el estilo de vida ya citados anteriormente, y/o antiácidos. Después de un tiempo, si no hay respuesta positiva en el paciente, introducen antagonistas de receptores H<sup>2</sup> o reguladores de la motilidad gástrica. Finalmente, si estas medidas también son ineficaces, utilizan inhibidores de la bomba de protones. Los expertos consideraron que este manejo creciente gradual es inadecuado por una serie de razones, a saber:

- No hay evidencia que demuestre que los cambios en el estilo de vida sí contribuyan a la mejoría del paciente
- Pasa mucho tiempo, en ocasiones meses, antes que el paciente reciba un tratamiento adecuado, que para los participantes en el taller consiste en la administración de inhibidores de la bomba de protones. Esto no sólo prolonga el sufrimiento de la persona, sino que probablemente existirán ausencias laborales por incapacidad durante el proceso de modificación de la medicación.
- Ante la poca respuesta con los tratamientos iniciales, se corre el riesgo de realizar exceso de estudios diagnósticos.

Con la evidencia como base, concluyeron que en el manejo de la ERGE, la terapia inicial de elección es un inhibidor de la bomba de protones, debido a una eficacia superior, que redundará en la obtención más pronta de los resultados deseados con un costo médico global menor.

Esto se aplica tanto para los casos con esofagitis comprobada, como para aquellos con endoscopia negativa. En el caso de la presencia de esofagitis leve a moderada, el grupo sugiere que se inicie el tratamiento con las dosis usuales, para después del control de los síntomas, reducir la intensidad de la terapia gradualmente, hasta obtener una dosis mínima de mantenimiento a largo plazo.

Para los casos con esofagitis severa o complicaciones, no recomiendan disminuir las dosis plenas ni aún a largo plazo, porque de acuerdo con dos estudios clínicos aleatorios se demostró que cualquier tratamiento médico diferente a inhibidores de bomba de protones a dosis plenas no previene la recurrencia de los síntomas o de las lesiones.

Consideran que la remisión de los síntomas es un indicador sensible de la cicatrización de las lesiones de la mucosa del esófago, con respaldo en la evidencia. Esto permite llevar el tratamiento prolongado sin necesidad de realizar muchos estudios endoscópicos de control.

Los delegados también proponen que el tratamiento inicial más efectivo para la enfermedad por reflujo gastroesofágico, es también el más costo-efectivo. Esta declaración fue aceptada con alguna reserva, y la evidencia disponible se



encontró en reportes de casos y estudios aislados. Consideraron que el costo de la terapia farmacológica es solamente una parte del costo global del manejo de la enfermedad, y que la mayor utilización de los recursos médicos como resultado de terapias fallidas, supera sustancialmente el costo de un agente terapéutico efectivo durante períodos de tratamiento de 12 meses. Sin embargo, también hacen las siguientes aclaraciones:

- Los costos de atención cuando hay falla en el tratamiento inicial dependen de las estrategias que se tomen de ahí en adelante. La endoscopia digestiva repetitiva, por ejemplo, sería un factor que encarece en gran medida la atención.
- Debido al gran espectro de la enfermedad por reflujo, los estudios de costos deben hacerse en subgrupos específicos de pacientes, ya que pueden variar de uno a otro (pacientes con endoscopia negativa vs pacientes con esofagitis, por ejemplo).
- Los datos de costo efectividad obtenidos en diferentes regiones no deben generalizarse. Factores cambiantes como la disponibilidad de la droga escogida o de los exámenes paraclínicos inciden en los resultados.

### **CIRUGÍA ANTI-REFLUJO**

Para la evaluación de los resultados de la cirugía anti-reflujo comparados con terapia farmacológica con inhibidores de bomba de protones, los delegados no contaron con publicaciones que incluyeran el "estado del arte" de las dos aproximaciones. Por ejemplo, consideran que la cirugía por vía laparoscópica había mejorado la aceptación por parte del paciente, pero no tuvieron evidencia disponible. En ese momento existían muchos más datos acerca de los resultados a un año con fármacos que con cirugía, y por el contrario, la información obtenida después de cinco años de seguimiento era mucho mayor sobre el procedimiento quirúrgico que sobre los medicamentos. Sin embargo, los datos disponibles sugieren que, en general, son similares las eficacias de la cirugía antirreflujo en el tratamiento de la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico y de la terapéutica con inhibidores de la bomba de protones.

En lo que sí estuvieron de acuerdo fue que los resultados a corto y largo plazo de la cirugía anti-reflujo dependen de la experiencia y habilidad del cirujano, de acuerdo con la experiencia de los participantes, con las diferencias importantes en los resultados reportados en varias series en la literatura, y la documentación de una curva de aprendizaje significativa para los cirujanos que practican el procedimiento por laparoscopia.

**CONCLUSIONES**

*El entendimiento de los mecanismos fisiopatológicos de la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico, el surgimiento de pruebas diagnósticas complementarias como la endoscopia flexible, el monitoreo luminal de pH, la evaluación de la motilidad esofágica, además de la disponibilidad de sustancias farmacológicas con mejores resultados y mayor tolerancia han causado una revolución en el manejo de la entidad.*

*El trabajo realizado en el taller de Genval, aportó unas guías importantes para las estrategias de manejo de la enfermedad, además de señalar algunas líneas de investigación posibles en este tema, que incluyan estudios sobre costo efectividad e indicaciones precisas de la endoscopia de vías digestivas.*

**ANÁLISIS DEL REPORTE DEL GRUPO DE TRABAJO DE GENVAL  
SOBRE EL MANEJO DE LA ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO  
(ERGE) BASADO EN LA EVIDENCIA**

*Dra. Albis Cecilia Hani de Ardila  
Profesora asociada  
Departamento de Medicina Interna, Gastroenterología  
Pontificia Universidad Javeriana  
Hospital San Ignacio  
Bogotá, D.C., Colombia*

*Esta reunión llevada a cabo en 1997 en Genval Bélgica, reunió a los expertos y líderes del mundo en manejo primario y especialistas en gastroenterología que basados en la evidencia plantearon recomendaciones sobre el manejo de la ERGE en pacientes con esofagitis y lo que quizás fue más relevante radicó en la importante información suministrada acerca del manejo de aquellos pacientes con endoscopia negativa, reconocido por ellos como el subgrupo más común.*

*El grupo de trabajo fue dividido en cuatro segmentos secuenciales, tres de ellos contemplaron sesiones plenarias de lecturas de estado del*

*arte y grupos de discusión entre los participantes, luego se realizaron discusiones y votación para definir las recomendaciones; el cuarto segmento, sesión plenaria, definió la edición de las estrategias.*

*El método utilizado para el desarrollo de estas recomendaciones fue por medio de un consenso formal, método que según los epidemiólogos clínicos cuenta con ciertas deficiencias que se basan en la calidad y cantidad de la evidencia y la imperiosa necesidad de emitir dichas recomendaciones en un solo segmento secuencial, pero de todas formas es así como este tipo de*

*estrategias genera un gran impacto en el cuerpo médico, los resultados deben ser evaluados a largo plazo, y de acuerdo a ello, realizar revisiones periódicas para su actualización.*

*Las preguntas planteadas en cada uno de los segmentos y que analizaremos a continuación, definen los criterios a tener en cuenta, y es así como a pesar de considerarse la ERGE una entidad difícil de definir, Genval contempla en la definición las complicaciones y su impacto negativo en la calidad de vida por la presencia de síntomas relacionados con reflujo. Sin embargo son múltiples los casos en que el diagnóstico es claramente establecido y el tratamiento exitoso, los pocos casos en los que el manejo puede ser difícil incluye: aquellas situaciones en que la presencia de los cambios menores endoscópicos a los que se les asigna el nombre de enfermedad por reflujo con endoscopia negativa y aquellos casos con manifestaciones extradigestivas, particularmente las que afectan las vías aéreas.*

*La evidencia demuestra que las alteraciones mucosas (erosión o ulceración) indican presencia de esofagitis, pero aquellos individuos sin dichas alteraciones o sin cambios de Barrett a la endoscopia, son clasificados como enfermedad por reflujo con endoscopia negativa, varios estudios han mostrado que la mayoría de pacientes con síntomas de reflujo clínicamente significativos no tienen evidencia endoscópica de esofagitis, es por ello que es de particular importancia realizar un análisis cuidadoso de los síntomas.*

*Durante las dos últimas décadas el papel del efecto agresivo del ácido y la pepsina en la mucosa esofágica ha sido confirmado por los re-*

*sultados obtenidos con los inhibidores de la bomba de protones (IBP) en mejoría de los síntomas y cicatrización de la esofagitis, y con base en ello se afirma que en la mayoría de pacientes con ERGE existe una exposición anormalmente prolongada al ácido y a la pepsina. Los componentes no ácidos del reflujo gástrico pueden también contribuir a la patogénesis del reflujo y a la esofagitis por reflujo, los ácidos biliares pueden potenciar el efecto nocivo del ácido y pepsina aumentando así la lesión mucosa, pero con la realización del monitoreo de pH de 24 horas es evidente que la calidad e intensidad de los síntomas se correlacionan poco con la severidad de las lesiones observadas en endoscopia, y es así como se ha observado que pacientes con estrecheces o con Barrett tienen disminuida la sensibilidad al ácido, lo que difiere de aquellos pacientes con endoscopia negativa que experimentan síntomas severos.*

*Si bien es cierto, no hay suficiente investigación sobre la influencia de los factores de estilo de vida en pacientes con enfermedad por reflujo con endoscopia negativa como lo muestra el trabajo, quizás porque las modificaciones del estilo de vida son vistas como una estrategia empírica, y porque la mayoría de datos disponibles muestran una eficacia limitada principalmente en el control de los síntomas, su simplicidad y costo posiblemente justifique su consideración para los pacientes con ERGE, la fase 1 del tratamiento debe contemplarse como parte de una terapia crónica en una entidad que así lo requiere.*

*La pirosis y la regurgitación son los síntomas típicos de la ERGE, y cuando se presentan son usualmente específicos pero no muy sensibles, es decir su ausencia no excluye el diagnóstico,*

y más aún cuando menos de la mitad de los pacientes con síntomas típicos tienen evidencia endoscópica de esofagitis; de hecho, la severidad de los síntomas no predice su presencia; tal como lo muestra Genval. De todas formas aquel paciente con síntomas típicos y relacionado con la ingesta de alimentos requiere poca información adicional para establecer el diagnóstico. La endoscopia es la prueba diagnóstica más utilizada y como ya se mencionó las lesiones mucosas confirman el diagnóstico, pero lesiones sutiles o ausentes no lo descartan, y la biopsia puede ser una prueba más sensible de presencia de reflujo si las anomalías histológicas se confirman, pero existe si, una pobre correlación con los hallazgos del monitoreo de pH de 24 horas.

El monitoreo de pH de 24 horas en diferentes estudios muestra sensibilidad y especificidad variables, pero es el método de elección para documentar reflujo anormal y su asociación con síntomas específicos, sin embargo; así como lo afirma el estudio, la correlación entre síntomas típicos de reflujo y exposición al ácido esofágico 24 horas, como medida del monitoreo de 24 horas ha mostrado ser débil, lo cual no debe ser interpretado como un valor limitado del estudio, sino como el resultado de la gran variabilidad individual en la percepción del reflujo.

Estamos de acuerdo con la evidencia que demuestra que la hernia hiatal no puede ser utilizada como un criterio firme para el diagnóstico de ERGE y que no está consistentemente asociada con este problema, pero también existe evidencia que sugiere que la hernia hiatal es un factor fisiopatológico significativo en 50% de los

casos, quizás su importancia no es clara por el uso impreciso del término.

En lo que respecta a la terapia, los objetivos de ella deben cumplirse, tanto en enfermedad por reflujo con endoscopia negativa como ante la presencia de esofagitis, y son mejorar los síntomas y restaurar la calidad de vida, agregando a la esofagitis la cicatrización de la misma y evitar las complicaciones, pues el curso de ambas entidades es crónico y recurrente. No haré referencia a la cisapride pues es de claro conocimiento su exclusión por la FDA por sus efectos secundarios no reportados hasta el momento de este estudio. Las diferentes opciones terapéuticas disponibles y de igual forma lo afirma el estudio deben ser individualizadas. Pero, ¿qué tipo de terapia debe ser utilizada? Los IBP han demostrado ser más efectivos que otras terapias en mantener el pH intragástrico mayor de 4, lo que conlleva a mejoría de los síntomas y cicatrización más rápida que los bloqueadores H2 que son menos efectivos en el control de la secreción ácida, esto nos lleva entonces a pensar si debemos iniciar con la terapia "step-down", IBP, o con la terapia "step-up", bloqueador H2. El trabajo de Genval recomienda los IBP tanto como la terapia inicial en la ERGE como para la terapia a largo plazo, y sugiere que la aplicación e interpretación de los estudios económicos disponibles se realice en cada paciente individual, pero siempre debe hacerse basados en la anomalía fisiológica específica y en la disponibilidad de medicamentos. Estos análisis de costo-efectividad de las diferentes opciones terapéuticas son un incentivo fuerte que ayuda a los clínicos a predecir la evolución, sin poder afirmar hasta ahora que el tratamiento más efectivo para el paciente es también el más costo efectivo.

**ALGO MÁS SOBRE MEDICAMENTOS**

*En el cuaderno número cuatro de esta serie del Programa de Actualización Médica Permanente se realizó una revisión de la fisiología de la secreción gástrica, donde se describió la bomba H<sup>+</sup> K<sup>+</sup> ATPasa en la célula parietal de la mucosa gástrica, encargada del transportar hidrogeniones desde su interior hasta el exterior, aumentando de esta forma la concentración de ácido clorhídrico en el estómago. Este mecanismo es el que recibe el nombre de bomba de protones, y es el sitio de acción de los medicamentos benzimidazoles inhibidores de la bomba de protones, cuyo modelo ha sido tradicionalmente el omeprazol. La acción de estos medicamentos bloquea la producción de ácido en su paso final, independientemente de la forma como fue estimulado.*

**Omeprazol**

*Desde 1988, año en el cual omeprazol fue patentado en Suecia, este medicamento ha demostrado su eficacia en el tratamiento de enfermedades relacionadas con la secreción ácida gástrica como la úlcera péptica, la enfermedad por reflujo gastroesofágico y la irritación producida por AINEs.*

*Ya hemos hablado ampliamente de este medicamento pero vale decir que a pesar de su seguridad y eficacia plenamente documentadas, tiene algunas desventajas, como por ejemplo un metabolismo polimórfico. Esto resulta en que aproximadamente 3% pacientes caucásicos, y entre 15% a 20% de orientales metabolizan la droga más lentamente que la población general. Esas personas con metabolismo lento, mane-*

*jan concentraciones plasmáticas de la droga más altas que el promedio, y por lo tanto están expuestas a una mayor acción.*

*Otra situación encontrada durante el tratamiento con omeprazol es que debido a su vida media breve, muchas veces no logran controlar el pico nocturno de secreción ácida en algunos pacientes, incluso con dosis altas*

*Así, empezó una búsqueda de una versión mejorada del omeprazol, evaluando el comportamiento de sus isómeros (omeprazol es una mezcla racémica de los isómeros S- y R-), con el fin de mejorar alguno de estos aspectos: farmacocinética, tolerancia o biodisponibilidad. Recordemos que los isómeros son compuestos que tienen la misma fórmula molecular, pero que difieren en la secuencia de uniones de sus átomos, o en el posicionamiento espacial de los mismos.*

**Esomeprazol**

*Después de varios años de investigación, se llegó a la identificación de esomeprazol, como una alternativa mejorada del omeprazol:*

*Estudios in vitro habían demostrado que el isómero S del omeprazol tenía menor metabolismo hepático, y que por lo tanto podría tener menos variabilidad en plasma en pacientes metabolizadores rápidos, con un efecto clínico más sostenido. Para comprobar esto, en uno de los estudios adelantados, escogieron 10 individuos sanos, cinco de los cuales eran metabolizadores lentos, y se les administró una do-*



sis de 20 mg de omeprazol en ayunas, y les midieron las concentraciones plasmáticas de la droga original, de sus metabolitos y de los isómeros S- y R-.

Los resultados mostraron que el área bajo la curva en las primeras 8 horas post dosis del isómero R fue 7,5 veces mayor en metabolizadores lentos que en los controles. En contraste, el área bajo la curva para el isómero S también fue más alta que para omeprazol racémico, pero significativamente menor que para el otro isómero, y su metabolito no mostró variación entre los sujetos.

Así surgió el esomeprazol, S isómero de omeprazol combinado con magnesio trihidratado, en tabletas para administración oral.

El esomeprazol es el primer inhibidor de bomba de protones desarrollado como un isómero óptico de un producto existente (omeprazol), y también el primero en lograr mayor inhibición de ácido que su predecesor.

Tiene el mismo mecanismo de acción inhibiendo la bomba de protones, pero tiene un perfil farmacodinámico y farmacocinético diferentes al omeprazol, así:

Esomeprazol en dosis de 20 a 40 miligramos una vez al día por cinco días mantiene el pH intragástrico menor de 4 por un período de tiempo

mayor que el omeprazol en dosis de 20 o 40 mg/día. También ha demostrado mayor control del pH intragástrico que lansoprazol a 30 mg/día y que pantoprazol a 40mg/día.

Este acción se evidencia por un rápido control de la sintomatología de pacientes con enfermedad ácido péptica y a la vez una cicatrización en corto plazo de las lesiones mucosas cuando existen.

En su perfil farmacocinético ha demostrado que tiene mayor área bajo la curva que el omeprazol, con una concentración plasmática más estable. También tiene una mejor biodisponibilidad y logra controlar el pico nocturno de secreción ácida.

Puede administrarse en pacientes ancianos y personas con disfunción hepática leve a moderada sin necesidad de ajustar la dosis.

Además de su eficacia en el control de síntomas y cicatrización de lesiones en la mucosa, también ha demostrado ser un medicamento bien tolerado y seguro para terapias a largo plazo.

Hasta el momento, el esomeprazol es el inhibidor de la bomba de protones más potente disponible, que se suma al arsenal terapéutico para la enfermedad ácido péptica.

**CONCLUSIONES**

*Las guías propuestas por el Taller de Genval para la aproximación diagnóstica y terapéutica del paciente con enfermedad por reflujo gastroesofágico han generado un impacto significativo en el manejo de estrategias para la atención de pacientes con esta enfermedad y es importante su conocimiento y actualización permanente. Ellas identifican a los inhibidores de la bomba de protones como la terapia más efectiva inicial y a largo plazo para todos los pacientes, para lograr una resolución de los síntomas y mejoría en la calidad de vida de las personas.*

*Gracias a la investigación continua en el área de medicamentos, se cuenta hoy en día con estas sustancias que logran control efectivo de la enfermedad, siendo bien tolerados por los pacientes. El desarrollo de un isómero de un medicamento con acción comprobada como el esomeprazol dio buenos resultados al mejorar la biodisponibilidad de la droga original y puede convertirse en una estrategia válida para otro tipo de medicamentos.*

**BIBLIOGRAFIA**

1. Dent J., Brun J., Fendrick AM., et al. An evidence-based appraisal of reflux disease management – the Genval Workshop Report. *Gut* 1999; 44 (suppl 2): S1 - S16
2. Spencer CM., Faulds D. Esomeprazole. *Drugs* 2000; 60: 321 - 329.
3. Zimmermann AE. Esomeprazole: A novel proton pump inhibitor for the treatment of acid-related disorders. *Formulary*; 35: 882 - 893.
4. Thitiphuree S., Telley NJ. Esomeprazole, a new proton pump inhibitor: pharmacological characteristics and clinical efficacy. *IJCP*; 54: 537 - 541.
5. Graul A., Castañer J. Esomeprazole magnesium. *Drugs for the Future*; 24: 1178 - 1183.

**AUTOEVALUACIÓN**

1. De acuerdo con las conclusiones del taller de Genval, ¿cuál de los siguientes grupos de pacientes se encuentra incluido en el término Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico?
  - a. Pacientes obesas con regurgitación post prandial.
  - b. Pacientes a quienes se les comprueba una concentración de ácido mayor que la normal en el esófago, sin síntomas asociados.
  - c. Pacientes con dolor constante en hemiabdomen superior, que aumenta en las mañanas.
  - d. Personas con riesgo de alguna complicación física derivada del reflujo gastroesofágico.
  - e. Pacientes con hernia hiatal.
2. El mecanismo fisiopatológico más frecuente de la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico es:
  - a. Irritación de la mucosa esofágica por el humo del cigarrillo.
  - b. Incremento en la secreción de ácido por parte del estómago.
  - c. Contacto prolongado de la mucosa esofágica con ácido y pepsina del estómago.
  - d. Disminución del vaciamiento gástrico.
  - e. Cambios en el epitelio de la mucosa del esófago.
3. Los siguientes factores en orden de importancia son tenidos en cuenta para el diagnóstico de la Enfermedad por Reflujo



*Gastroesofágico, de acuerdo con las pautas de Genvál:*

- a. *Monitoreo de pH esofágico, estudio de motilidad esofágica, endoscopia digestiva.*
  - b. *Endoscopia digestiva, evaluación de los síntomas, comprobación de hernia hialial.*
  - c. *Evaluación de los síntomas, endoscopia digestiva, monitoreo de pH esofágico.*
  - d. *Fluoroscopia con bario, endoscopia digestiva, evaluación de los síntomas.*
  - e. *Evaluación de los síntomas, Rx vías digestivas altas, biopsia de esófago.*
4. *Los objetivos definidos por el Taller de Genvál para el tratamiento de los pacientes con Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico son:*
- a. *Obtener un control adecuado de los síntomas.*
  - b. *Curar la esofagitis por reflujo cuando existe.*
  - c. *Prevenir complicaciones de la esofagitis*
  - d. *Evitar la recurrencia de la enfermedad.*
  - e. *Todas las anteriores.*
5. *Las conclusiones del taller de Genvál en cuanto al tratamiento de la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico sugieren qué:*
- a. *El abordaje "creciente gradual", en el cual se ensayan medidas terapéuticas en orden de efectividad es el indicado para evitar efectos secundarios.*
  - b. *Debe hacerse una recomendación muy estricta al paciente para que modifique hábitos nocivos.*
  - c. *Los inhibidores de bomba de protones son los medicamentos de elección para la terapia inicial, pero no para el mantenimiento.*
  - d. *La terapia inicial de pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico debe hacerse con inhibidores de bomba de protones, incluso en los casos con endoscopia negativa.*
  - e. *El control de los síntomas no es un buen indicador de la cicatrización de lesiones esofágicas y por lo tanto debe hacerse siempre endoscopia de control.*

**RESPUESTAS AL EXAMEN DEL CUADERNO NÚMERO  
TRATAMIENTO DE LA ÚLCERA PÉPTICA**

1. La célula parietal posee en su membrana basal tres tipos de receptores esenciales para la secreción ácida, señale el falso:

*Respuesta A: Histamina*

2. En la fisiopatología de la úlcera péptica intervienen factores agresores y defensores. Entre los agresores señale el falso:

*Respuesta C: Prostaglandinas*

3. En la farmacodinamia de los IBP, el receptor donde ejercen fundamentalmente su acción es:

*Respuesta E: Bomba H<sup>+</sup> K<sup>+</sup> ATPasa*

4. Los inhibidores de bomba de protones proporcionan una rápida y profunda supresión ácida. Señale la respuesta falsa con respecto a las siguientes afirmaciones.

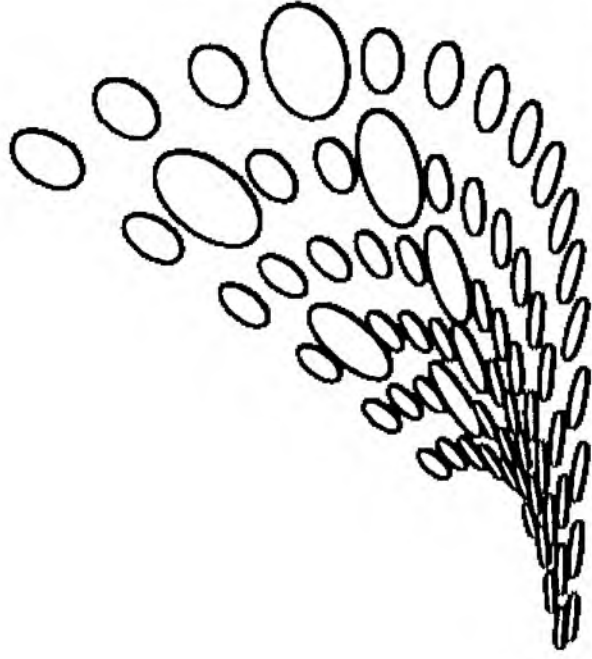
*Respuesta D: Disminución de la gastrina plasmática*

5. Los IBP tienen las siguientes características, excepto:

*Respuesta B: Control sostenido de la secreción ácida*

## FACULTADES DE MEDICINA

Universidad de Antioquia  
Universidad Autónoma de Bucaramanga  
Universidad Pontificia Bolivariana  
Fundación Universitaria de Boyacá  
Universidad de Caldas  
Universidad de Cartagena  
Universidad del Cauca  
Universidad El Bosque  
Universidad Industrial de Santander  
Instituto de Ciencias de la Salud – CES  
Pontificia Universidad Javeriana  
Universidad Libre – Atlántico  
Universidad Libre – Cali  
Universidad Metropolitana  
Universidad Militar Nueva Granada  
Universidad Nacional de Colombia  
Universidad del Norte  
Universidad del Quindío  
Universidad del Rosario  
Universidad de La Sabana  
Fundación Universitaria San Martín  
Universidad Surcolombiana  
Universidad Tecnológica de Pereira  
Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales U.D.C.A.  
Universidad del Valle



# Nexium®

Esomeprazol magnésico

A Guiding Star in Gastroenterology

 AstraZeneca