

Reflujo gastroesofágico con endoscopia normal ¿Qué hacer?

V. Garrigues, G. Bastida, I. Bau y J. Ponce

Servicio de Medicina Digestiva. Hospital «La Fe». Valencia.

Garrigues V, Bastida G, Bau I, Ponce J. GASTROESOPHAGEAL REFLUX WITH NORMAL ENDOSCOPY. WHAT CAN BE DONE? Rev Sdad Valenciana Patol Dig 2000;19(4):145-51.

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) es uno de los problemas más frecuentes en gastroenterología. En general, es una situación clínica bien definida, su fisiopatología se conoce aceptablemente, se dispone de pruebas útiles para su diagnóstico y de alternativas terapéuticas médicas y quirúrgicas muy eficaces, de manera que prácticamente todos los pacientes pueden ver mejorada su enfermedad. Entre los aspectos por resolver en la ERGE, uno de los más interesantes es la pauta a seguir en aquellos casos en los que la esofagoscopia es normal. En la presente revisión se analizarán algunos aspectos generales de la enfermedad antes de centrarse en la ERGE con endoscopia normal, de la que se evaluará su definición y caracterización; los objetivos del tratamiento, las evidencias disponibles respecto al efecto del tratamiento sobre los síntomas, sobre la calidad de vida (CV) y su coste. Finalmente se propondrá una guía de manejo.

EPIDEMIOLOGÍA DE LA ERGE

Los síntomas típicos de la ERGE, pirosis y regurgitación ácida, son muy frecuentes (1-3) (tabla I). Más de la mitad de la población general padece estos síntomas al menos una vez al año y casi un 10% presenta pirosis cada día. De los pacientes con síntomas de ERGE, un 5% consultan al médico cada año.

La endoscopia es normal en dos terceras partes de los pacientes con ERGE sintomática (4, 5), y la pHmetría esofágica ambulatoria es normal en la mitad de los pacientes con endoscopia normal.

ESPECTRO CLÍNICO DE LA ERGE

Los pacientes con ERGE presentan patrones clínicos diferentes. Mientras en algunos pacientes con síntomas importantes la endoscopia y la pHmetría esofágica son normales, otros, con complicaciones (esófago de Barrett, estenosis esofágica) no presentan síntomas de reflujo. En el medio del espectro, en muchos pacientes existe una buena correlación entre los síntomas y los hallazgos de la endoscopia.

Algunos autores (6) han sugerido la existencia de una relación inversa entre la sensibilidad esofágica al ácido, medido mediante la prueba de Bernstein y la severidad de los hallazgos de la endoscopia. Este hecho podría justificar la existencia de una relación inversa entre severidad de la pirosis y los hallazgos de la endoscopia (Fig. 1).

Adicionalmente, el impacto de los síntomas en la CV parece ser igual e incluso mayor en pacientes con endoscopia normal, sobre todo en aquellos con pirosis funcional, que en pacientes con esofagitis o con esófago de Barrett (7).

CLASIFICACIÓN DE LA ERGE

La clasificación de la ERGE en función de los hallazgos de la endoscopia y de la pHmetría esofágica permite un manejo terapéutico más adecuado (Fig. 2).

TABLA I

EPIDEMIOLOGÍA DE LA ERGE. PREVALENCIA DE PIROSIS Y/O REGURGITACIÓN ÁCIDA EN LA POBLACIÓN GENERAL

Anualmente	60%
Mensualmente	40%
Semanalmente	20%
Diariamente	7%

Los pacientes con esofagitis o alguna de sus complicaciones, esófago de Barrett y estenosis, no precisan más pruebas diagnósticas, ya que la enfermedad está suficientemente caracterizada. En algunos pacientes con endoscopia normal la pHmetría demostrará la existencia de reflujo ácido anormal; sin embargo en otros, esta prueba es normal. Estos casos con pirosis y endoscopia y pHmetría normal constituyen el grupo denominado pirosis funcional (8). En algunos de estos pacientes, es posible registrar la existencia de asociación temporal entre los episodios de reflujo y los episodios de pirosis.

CARACTERIZACIÓN DE LA ERGE CON ENDOSCOPIA NORMAL

Esta entidad está constituida por pacientes con pirosis funcional y pacientes con reflujo ácido anormal y endoscopia normal. En comparación con la esofagitis, la ERGE con endoscopia normal es más frecuente y, a menudo, más sintomática, ocasiona un deterioro mayor de la CV, tiene una peor respuesta al tratamiento antisecretores y cursa sin complicaciones.

Se trata de una enfermedad crónica. De hecho, tras quedar asintomáticos después del tratamiento inicial, más del 50% de los pacientes presentarán síntomas

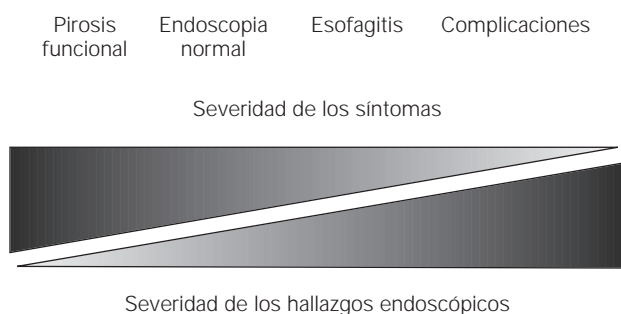


Fig. 1. Relación inversa entre la gravedad de los síntomas y la gravedad de los hallazgos endoscópicos en la ERGE.

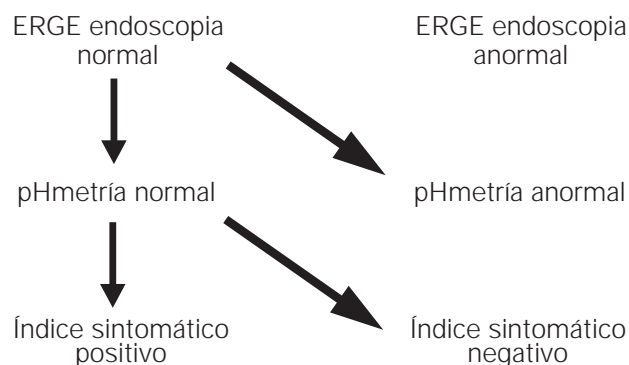


Fig. 2. Clasificación de la ERGE en relación con los hallazgos endoscópicos y de la pHmetría.

durante un período de 12 meses (9). En un grupo de casos seguidos durante seis años, el 40% precisaron tratamiento de mantenimiento con antisecretores o cirugía antirreflujo.

OBJETIVOS Y DESAFÍO DEL TRATAMIENTO

Dado que los síntomas, especialmente la pirosis, son la única manifestación de la ERGE con endoscopia normal, el objetivo del tratamiento es normalizar la CV del paciente mejorando o haciendo desaparecer los síntomas. En algunas ocasiones se consigue la desaparición total de los síntomas, aunque muchas veces, su control adecuado es suficiente para conseguir el objetivo del tratamiento.

Un aspecto importante a tener en cuenta en el diseño del tratamiento es reducir los costes al máximo, dado que el carácter crónico de la enfermedad provoca un uso importante de recursos.

Aunque no existe una evidencia definitiva, una serie de medidas generales parecen importantes para reducir el número de visitas al médico y la cantidad de fármaco antisecretores necesaria para conseguir el control clínico. Los alimentos ricos en grasa pueden disminuir la presión del esfínter esofágico inferior (EEI) y facilitar el reflujo. Una dieta pobre en grasas puede evitar esta circunstancia y reducir el sobrepeso, que también puede ser responsable de reflujo. Debe evitarse la toma de alcohol y el uso de tabaco. Muchos fármacos tienen un efecto negativo sobre la función del EEI y su indicación debe ser revisada en cada paciente particular. Estas medidas pueden ser suficientes para el control de la enfermedad en algunos pacientes, pero muchos necesitarán fármacos antisecretores durante períodos de tiempo variables.

Ausencia de pirosis tras cuatro semanas de tratamiento

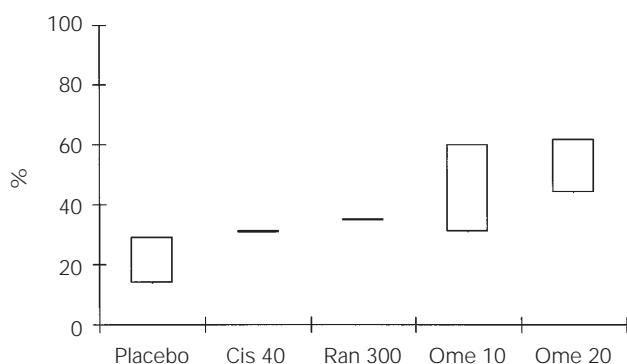


Fig. 3. Efecto de varias estrategias terapéuticas sobre la pirosis en pacientes con ERGE y endoscopia normal. (Cis 40: cisaprina 40 mg/día. Ran 300: ranitidina 300 mg/día. Ome 10: omeprazol 10 mg/día. Ome 20: omeprazol 20 mg/día).

Control adecuado de la pirosis tras cuatro semanas de tratamiento

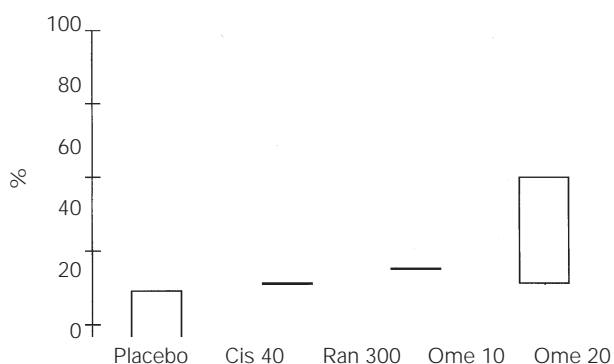


Fig. 4. Efecto de varias estrategias terapéuticas sobre la pirosis en pacientes con ERGE y endoscopia normal. (Cis 40: cisaprina 40 mg/día. Ran 300: ranitidina 300 mg/día. Ome 10: omeprazol 10 mg/día. Ome 20: omeprazol 20 mg/día).

Los antiácidos pueden aliviar los síntomas en pacientes con una enfermedad leve. Los fármacos procinéticos pueden también ser útiles en estos casos, presentando un efecto similar a los antagonistas de los receptores H₂. Sin embargo, su efecto es insuficiente en muchos pacientes, tienen un coste significativo y presentan efectos secundarios con frecuencia.

Al igual que sucede en pacientes con esofagitis, los fármacos antisecretores son la base del tratamiento en los pacientes con ERGE y endoscopia normal. Los anti-H₂ son un buen tratamiento, pero los inhibidores de la bomba de protones son la mejor elección.

El tratamiento a largo plazo de la enfermedad requiere el uso de fármacos antisecretores en un gran porcentaje de casos. En esta situación, el tratamiento debe ser diseñado para conseguir un control adecuado de los síntomas al menor coste posible. En ocasiones se precisa tratamiento continuo, pero muchas veces, el tratamiento intermitente, a demanda del paciente es suficiente.

EVIDENCIAS EN EL TRATAMIENTO DE LA ERGE CON ENDOSCOPIA NORMAL

Efecto del tratamiento sobre los síntomas

Cinco estudios bien diseñados (10-14), que incluyen en torno a 2.000 pacientes han evaluado el efecto de varias estrategias terapéuticas sobre la ERGE con endoscopia normal en términos de mejora sintomática. La ausencia de pirosis en los siete días previos y el adecuado control de la pirosis (un día con pirosis en los siete días previos) fueron los puntos

principales de estos estudios.

En las figuras 3 y 4 se muestran sus principales resultados. Globalmente, se comparó placebo (n = 304) con cisaprida, 10 mg cuatro veces al día (n = 96); con ranitidina, 150 mg dos veces al día (n = 213); con omeprazol, 10 mg una vez al día (n = 624); y con omeprazol, 20 mg una vez al día (n = 722). Los mejores resultados se alcanzaron utilizando omeprazol, 20 mg una vez al día.

Bardham et al (9) evaluaron la ausencia de pirosis tras dos semanas de tratamiento con ranitidina, 300 mg al día; omeprazol, 10 mg al día; y omeprazol, 20 mg al día, en pacientes con ERGE leve y moderada (endoscopia normal 236 casos, endoscopia patológica 468 casos). Omeprazol, a la dosis de 20 mg obtuvo los mejores resultados, no observándose diferencias en relación el resultado de la endoscopia (Fig. 5).

Lind et al compararon el efecto del omeprazol, 20 mg y 10 mg, sobre la pirosis en pacientes con y sin reflujo patológico, evaluado mediante pHmetría (Figs. 6 y 7).

El omeprazol, especialmente a la dosis de 20 mg/día fue más efectivo en pacientes con reflujo patológico que en los pacientes con pirosis funcional (endoscopia y pHmetría normal). En este grupo de pacientes, ambas dosis de omeprazol, 20 y 10 mg al día, mostraron un efecto similar sobre la pirosis (Fig. 8).

La ERGE con endoscopia normal es una enfermedad crónica. Al menos el 50% de los pacientes presentan una recaída clínica durante los seis meses siguientes tras un tratamiento inicial. Estos pacientes necesitan tratamiento prolongado con antisecretores,

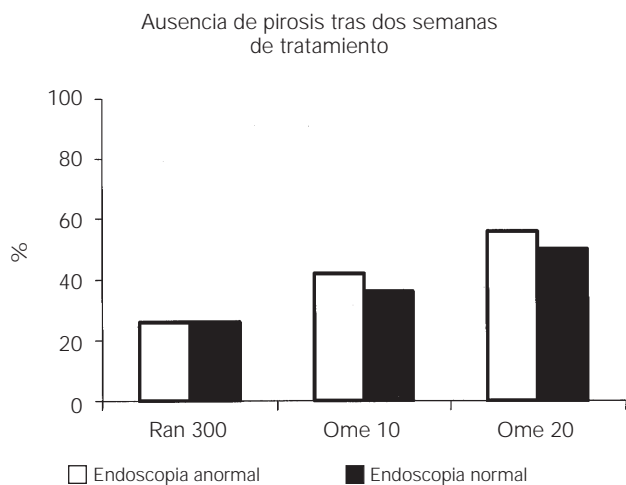


Fig. 5. Efecto de varias estrategias terapéuticas sobre la pirosis en relación con los hallazgos endoscópicos. (Ran 300: ranitidina 300 mg/día. Ome 10: omeprazol 10 mg/día. Ome 20: omeprazol 20 mg/día).

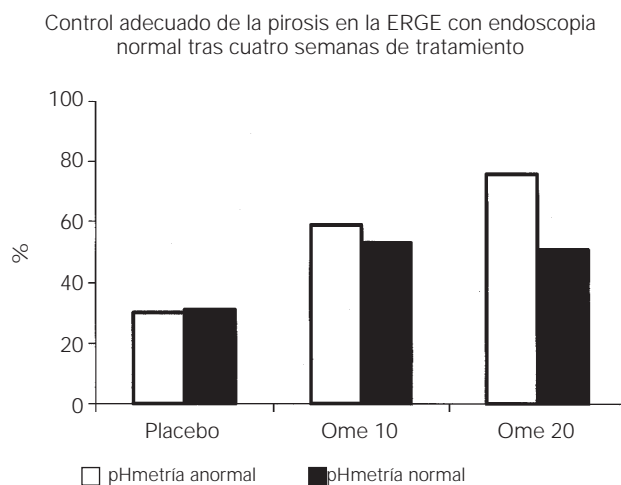


Fig. 7. Efecto de varias estrategias terapéuticas sobre la pirosis en relación con los hallazgos en la pHmetría esofágica. (Ome 10: omeprazol 10 mg/día. Ome 20: omeprazol 20 mg/día).

habiéndose evaluado varias estrategias (Fig. 9). Venables et al (15) mostraron que el omeprazol, 10 mg al día durante seis meses, era más efectivo en el control de la pirosis que el placebo. Lind et al (16) utilizaron tratamiento a demanda con omeprazol, 10 mg ó 20 mg, o placebo. Ambas dosis de omeprazol controlaron los síntomas mejor que el placebo. Bardham et al (9) realizaron un estudio interesante (tabla II). Trataron 536 pacientes con ERGE leve o moderada (un

tercio de los pacientes sin esofagitis) utilizando un tratamiento intermitente con ranitidina, 300 mg al día, u omeprazol, 10 ó 20 mg al día, durante un año. Se administró un tratamiento de dos semanas si reaparecían los síntomas. Como se muestra, las tres estrategias alcanzaron un control adecuado de la pirosis en dos terceras partes de los pacientes. No hubo diferencias entre los pacientes con endoscopia normal y en aquellos con endoscopia patológica.

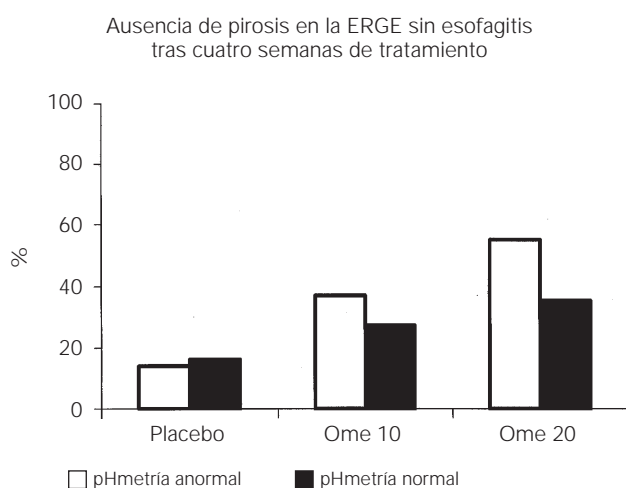


Fig. 6. Efecto de varias estrategias terapéuticas sobre la pirosis en relación con los hallazgos en la pHmetría esofágica. (Ome 10: omeprazol 10 mg/día. Ome 20: omeprazol 20 mg/día).

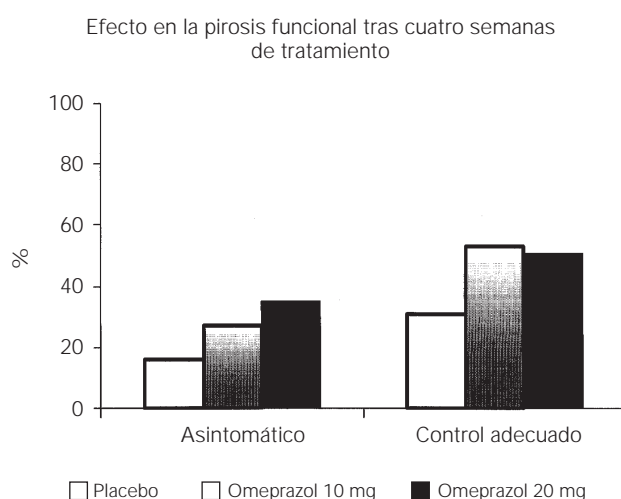


Fig. 8. Efecto de varias estrategias terapéuticas sobre la pirosis en la pirosis funcional. (Ome 10: omeprazol 10 mg/día. Ome 20: omeprazol 20 mg/día).

Control adecuado del ERGE con endoscopia normal tras seis meses de tratamiento continuo o a demanda

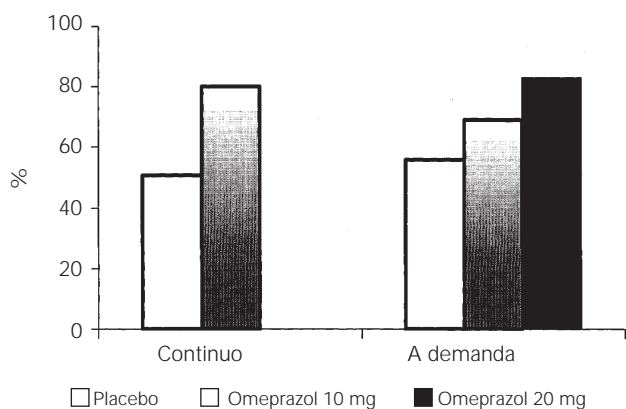


Fig. 9. Efecto de varias estrategias terapéuticas a largo plazo sobre la pirosis en la ERGE con endoscopia normal.

Efecto del tratamiento sobre la CV

La CV define la percepción del paciente de su estado de salud y es una evolución objetiva de la subjetividad del paciente. Los cuestionarios para la valoración de la CV son herramientas esenciales en la evolución de la eficacia del tratamiento en las situaciones clínicas en las que los síntomas son las principales manifestaciones de la enfermedad.

Comparados con controles sanos y otros grupos de enfermedades (hipertensión, cardiopatía isquémica) los pacientes con ERGE sintomática sufren un deterioro significativo de su CV. La gravedad de su alteración no depende de la presencia de esofagitis y es probablemente más alta en los pacientes con pirosis funcional que en los pacientes con esofagitis. Varios trabajos han evaluado el efecto del tratamiento en la CV en los pacientes con ERGE y endoscopia normal. Los fármacos inhibidores del ácido mejoran

TABLA II

EFFECTO DEL TRATAMIENTO INTERMITENTE A DEMANDA DURANTE UN AÑO EN PACIENTES CON ERGE LEVE O MODERADA

	Ran-300	Ome-10	Ome-20
Pacientes (n)	169	186	181
< 4 recidivas (%)	45	44	47
Días en remisión	200	214	210
Fracaso terapéutico	32	28	32

Bardham KD et al (9).

Ran-300: ranitidina 300 mg/día; Ome-10: omeprazol 10 mg/día; Ome-20: omeprazol 20 mg/día.

TABLA III

ANÁLISIS COSTE-EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO INTERMITENTE A DEMANDA DURANTE UN AÑO EN PACIENTES ESPAÑOLES CON ERGE LEVE-MODERADA

	Δ coste (€)	Días sin medicación	Días sin síntomas
Ome 20-Ran 30	66,4	24,3	11,5
Ome 10-Ran 300	60,7	12,4	5,2
Ome 20-Ome 10	5,7	11,9	6,3

Stalhammar NO et al (17).

Δ coste: ahorro (en Euros) a favor de la primera opción.

el impacto de la enfermedad sobre la CV de los pacientes. Omeprazol, a dosis de 10 mg ó 20 mg al día, es ligeramente mejor que la ranitidina (7). El grado de mejoría es similar en estos pacientes que en aquellos con esofagitis. Finalmente, se ha demostrado que existe una relación entre el control de los síntomas de reflujo y la CV, que se deteriora cuando recidiva la pirosis (7).

Análisis del coste

Se ha sugerido que el mayor precio del omeprazol respecto a la ranitidina podría ser compensado por su mayor eficacia, consiguiendo un menor coste global al disminuir la cantidad de fármaco requerida para el control de los síntomas, la necesidad de posteriores visitas médicas o de pruebas diagnósticas o la pérdida de días de trabajo. En su estudio, Stalhammar et al (17) evaluaron los costes médicos directos con tres estrategias terapéuticas (tabla III). Omeprazol, 20 mg al día, fue la opción más barata y con mayor eficacia. En este trabajo una aproximación terapéutica por pasos no fue coste-efectiva.

MANEJO DE LA ERGE CON ENDOSCOPIA NEGATIVA

Las evidencias disponibles indican que el tratamiento con antisecretores, en especial con inhibidores de la bomba de protones, es el pilar del tratamiento de la ERGE con endoscopia normal. Otro aspecto importante a tener en cuenta es el carácter crónico de la enfermedad, que frecuentemente requiere un tratamiento prolongado. Una guía de manejo se muestra en la figura 10.

El tratamiento inicial debería incluir recomendaciones generales y fármacos antisecretores, preferi-

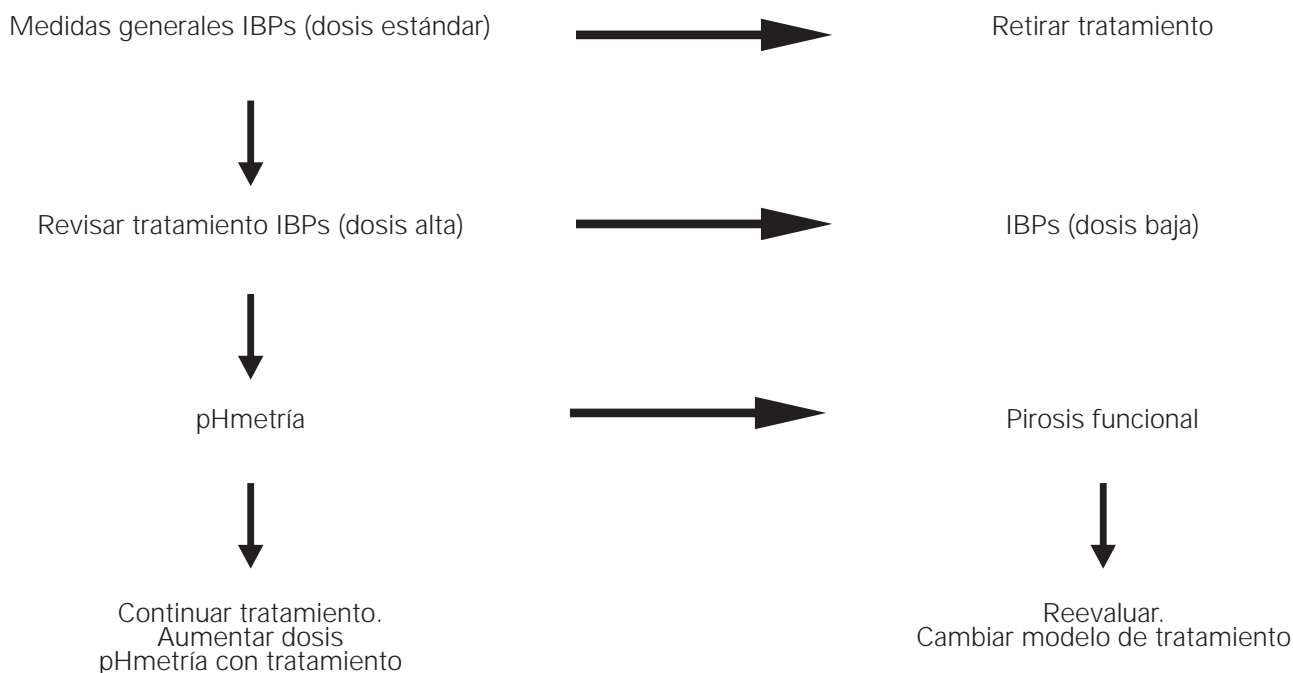


Fig. 10. Guía para el manejo de la ERGE con endoscopia normal. (IBPs: inhibidores de la bomba de protones).

blemente un inhibidor de la bomba de protones a la dosis estándar durante un corto período de tiempo (1-2 meses). Si la respuesta es adecuada, el fármaco debería ser retirado. El tratamiento a demanda es probablemente la mejor opción para el manejo a largo plazo de estos pacientes. Cuando fracasa la terapia inicial, debe incrementarse la dosis del fármaco anti-secretor. Si se controla la pirosis se debería retirar paulatinamente el fármaco y programar el manejo a largo plazo.

Si los síntomas persisten debe realizarse una pH-metría. Si es normal, el paciente debe ser reevaluado. Si se registra reflujo patológico el tratamiento debe administrarse a dosis más altas. El ajuste de la dosis puede requerir control mediante pHmetría.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nebel OT, Fornes MF, Castell, DO. Symptomatic gastro-esophageal reflux: incidence and precipitating factors. *Dig Dis Sci* 1976;21:953-6.
2. Jones RH, Lydeard SE, Hobbs FDR. Dyspepsia in England and Scotland. *Gut* 1990;32:401-5.
3. Locke GR, Talley NJ, Fett SL, et al. The prevalence and impact of gastro-esophageal reflux di-

sease in the United States: a population-based study. *Gastroenterology* 1994;196:A15.

4. Johansson KE, Ask P, Boeryd B, Fransson SG, Tibbling L. Oesophagitis, signs of reflux and gastric acid secretion in patients with symptoms of gastro-esophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 1986;21:837-47.
5. Knill-Jones RP, Card WI, Crean GP, et al. The symptoms of gastro-esophageal reflux and of oesophagitis. *Scand J Gastroenterol* 1984;19(Supl 106):72-6.
6. American Gastroenterological Association Medical Position Statement: Guidelines on the use of esophageal pH recording. *Gastroenterology* 1996;110:1981-96.
7. Wiklund I, Bardhan KD, Muller-Lissner S, Bigard MA, Bianchi Porro G, Ponce J, et al. Quality of life during acute and intermittent treatment of gastro-esophageal reflux disease with omeprazole compared with ranitidine. Results from multicentre clinical trial. The European Study Group. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1998;30:19-27.
8. Clouse RE, Richter JE, Heading RC, Janssens J, Wilson JA. Functional esophageal disorders. *Gut* 1999; 45(Supl 2):II31-6.

9. Bardhan KD, Muller-Lissner S, Bigard MA, Porro GB, Ponce J, Mosie J, et al. Symptomatic gastro-esophageal reflux disease: double blind controlled study of intermittent treatment with omeprazole or ranitidine. *BMJ* 1999; 318:502-7.
10. Lind T, Havelund T, Carlsson R, Anker-Hansen O, Glise H, Hernquist H, et al. Heartburn without oesophagitis: efficacy of omeprazole therapy and features determining therapeutic response. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:974-9.
11. Venables TL, Newland RD, Patel AC, Hole J, Wilcock C, Turbitt L. Orneprazole 10 milligrams once daily, omeprazole 20 milligrams once daily, or ranitidine 150 milligrams twice daily, evaluated as initial therapy for the relief of symptoms of gastro-oesophageal reflux disease in general practice. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:965-73.
12. Carlsson R, Dent J, Watts R, Riley S, Sheikh R, Hatlebakk J, et al. Gastro-esophageal reflux disease in primary care: an international study of different treatment strategies with omeprazole. International GORD Study Group. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998;10:119-24.
13. Bate CM, Griffin SM, Keeling PW, Axon AT, Dronfield MW, Chapman RW, et al. Reflux symptom relief with omeprazole in patients without unequivocal oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1996;10:547-55.
14. Galmiche JP, Barthelemy P, Hamelin B. Treating the symptoms of gastro-esophageal reflux disease: a doubleblind comparison of omeprazole and cisapride. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11: 765-73.
15. Venables TL, Newland RD, Patel AC, Hole J, Copeman MB, Turbitt ML. Maintenance treatment for gastro-oesophageal reflux disease. A placebo-controlled evaluation of 10 milligrams omeprazole once daily in general practice. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:627-32.
16. Lind T, Havelund T, Lundell L, Glise H, Lauritsen K, Pedersen SA, et al. On demand therapy with omeprazole for the long-term management of patients with heartburn without oesophagitis –a placebo-controlled randomized trial. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:907-14.
17. Stalhammar NO, Carlsson J, Peacock R, Muller-Lissner S, Bigard MA, Porro GB, et al. Cost effectiveness of omeprazole and ranitidine in intermittent treatment of symptomatic gastro-oesophageal reflux disease. *Pharmacoeconomics* 1999;16:483-97.