

Colección

Acontecimientos Terapéuticos

Serie

Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico

Pantoprazol



Alma Ibis Mustiaky Alfonso. «Espectro» arte digital.

Reconocen Factores Asociados con la Respuesta al Tratamiento con Pantoprazol en la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico

Academic Teaching Hospital of Charité Universitätmedizin, Berlín, Alemania; Nycomed International Management GmbH, Zurich, Suiza; Nycomed GmbH, Constance, Alemania. *Pág. 3*

El Omeprazol, a Diferencia del Pantoprazol, Disminuye el Efecto Antiagregante Plaquetario del Clopidogrel

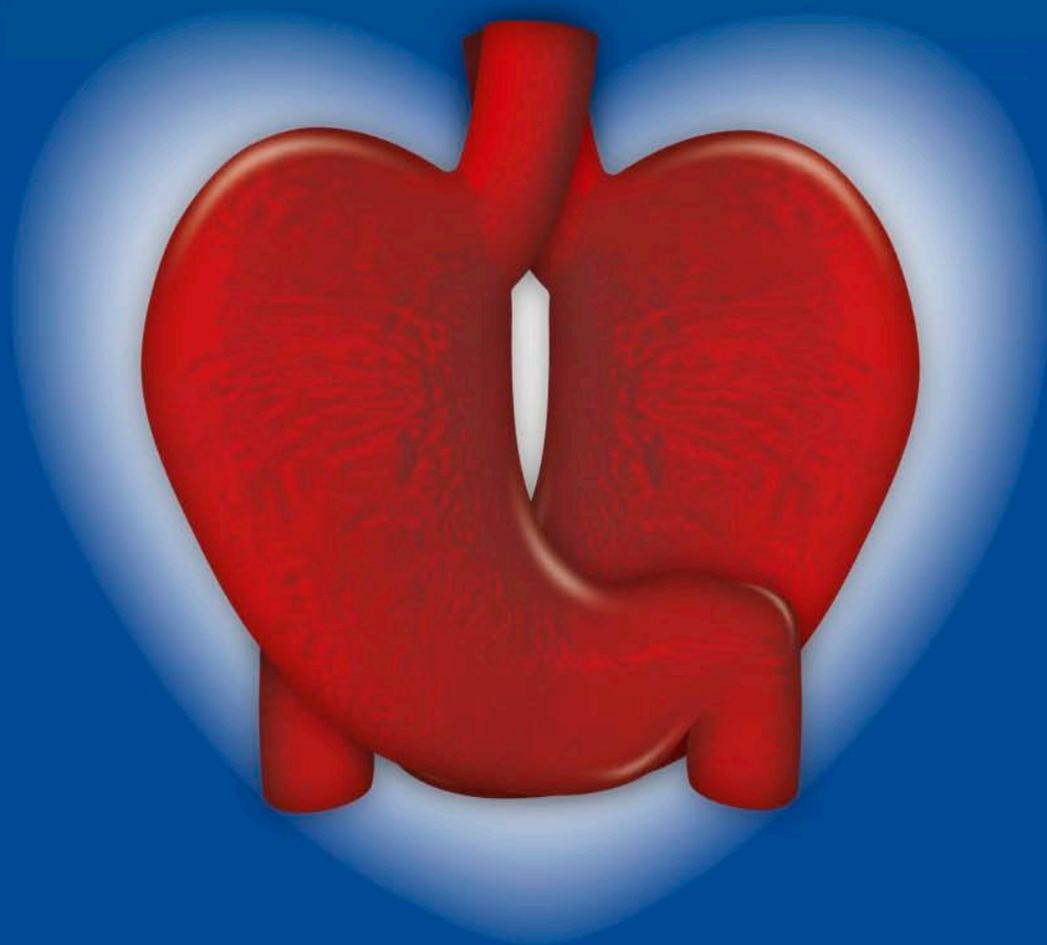
Gaia Hospital Centre, Gaia, Portugal. *Pág. 6*

Influencia del Síndrome de Intestino Irritable en la Respuesta al Tratamiento de la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico

Academic Teaching Hospital of Charité Universitätmedizin, Berlín, Alemania; Allegheny General Hospital, Pittsburgh, EE.UU.; Nycomed GmbH, Constance, Alemania; Nycomed International Management GmbH, Zurich, Suiza. *Pág. 8*



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica



Nuestra Pasión.

Poner el corazón en la gastroenterología.



Confianza en
Gastroenterología



Nycomed: a Takeda Company

Tronador 4890 - 7° - C.A.B.A. - 4546 4700

Reconocen Factores Asociados con la Respuesta al Tratamiento con Pantoprazol en la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIC en base al artículo

Prediction of Response to PPI Therapy and Factors Influencing Treatment Outcome in Patients with GORD: A Prospective Pragmatic Trial Using Pantoprazole

de los autores

Heading R, Mönnikes H, Tholen A, Schmitt H

integrantes del

Academic Teaching Hospital of Charité Universitätsmedizin, Berlín, Alemania;
Nycomed International Management GmbH, Zurich, Suiza; Nycomed GmbH, Constance, Alemania

El artículo original, compuesto por 6 páginas, fue editado por

BMC Gastroenterology

(11):52, May 2011

Mediante la aplicación de cuestionarios validados, parece posible identificar parámetros asociados con una mejor respuesta al tratamiento con pantoprazol en los pacientes con síntomas de reflujo gastroesofágico.

Introducción

A pesar de la actividad de los inhibidores de la bomba de protones (IBP) sobre la secreción ácida, no se verifica la supresión completa de los síntomas de los pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). Se reconoce que muchos de ellos continúan con manifestaciones clínicas durante el tratamiento, por lo cual se requiere una evaluación clínica de los síntomas después del inicio de la terapia. Además de las manifestaciones habituales, la ERGE suele asociarse con alteraciones del sueño y otros síntomas gastrointestinales, como el síndrome de intestino irritable (SII). La carga total de síntomas surge de la sumatoria de estas manifestaciones, aunque la estrategia terapéutica suele reducirse a parámetros clásicos, como la pirosis. De este modo, se han elaborado cuestionarios que permiten una evaluación más amplia de los síntomas vinculados con la ERGE.

En el presente estudio se analizan los potenciales factores predictivos de la respuesta a la terapia con IBP en la ERGE.

Pacientes y métodos

Se llevó a cabo un estudio internacional, prospectivo y abierto, de diseño pragmático, con el objetivo de emular las condiciones similares a las observadas en la práctica clínica cotidiana. Se incluyeron sujetos adultos con diagnóstico de ERGE fundamentado en el juicio del profesional tratante. Fueron excluidos los individuos con complicaciones de la ERGE, cirugías recientes del tubo digestivo proximal o en tratamiento para la erradicación de *Helicobacter pylori* en las 4 semanas previas al estudio. No se permitió el uso de antiinflamatorios, otros antiácidos o fármacos cuya absorción dependiera del pH gástrico.

Al comienzo del estudio se interrogó a los participantes acerca de la presencia de SII, en el contexto del diseño pragmático y del concepto de que muchos casos de esta afección se diagnostican mediante la historia clínica, sin aplicación de los criterios de Roma III. A continuación se definió la presencia de ERGE erosiva o no erosiva y de esofagitis mediante endoscopia del tracto digestivo superior. Tras la exclusión de los

sujetos con estenosis o várices esofágicas, esófago de Barrett o anillos de Schatzki, se entregó a los participantes el cuestionario ReQuest, la *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS), la *Treatment Satisfaction Sheet* y el cuestionario GERDyzer™ y se inició la terapia con 40 mg diarios de pantoprazol en una dosis única matinal, en ayunas, por 8 semanas. La evaluación se repitió mediante los cuestionarios validados a las 4 y a las 8 semanas del comienzo del tratamiento.

Se empleó la versión corta del cuestionario ReQuest que incluye 7 dominios de la ERGE: molestias por sensación de acidez, manifestaciones estomacales o del tubo digestivo superior, náuseas, trastornos del sueño, bienestar general y otras manifestaciones, con un puntaje total comprendido entre 0 y 46.28 unidades. Asimismo, los investigadores señalan que los dominios se agrupan en las subescalas ReQuest-GI (síntomas gastrointestinales, hasta 30.77 puntos) y ReQuest-WSO (bienestar general, alteraciones del sueño y otras manifestaciones, con un puntaje máximo de 15.51 unidades). Por otra parte, mediante la escala HADS se interpretó la relación entre los síntomas de los pacientes y su constitución psicológica. Los puntajes ≥ 11 unidades se consideraron indicadores de una alteración del estado de ánimo. En cambio, por medio del cuestionario GERDyzer se cuantificó la calidad de vida relacionada con la salud por medio del abordaje de 10 dominios: bienestar general, dolor o molestia, salud física, energía, actividades diarias, actividades recreativas, vida social, estado de ánimo, sueño y hábitos de alimentación y bebida.

Se analizó la participación potencial en la respuesta al tratamiento de variables como la edad, el índice de masa corporal, el sexo, la localización geográfica, la presencia de *H. pylori*, los síntomas que sugerían SII y ERGE, la existencia y la magnitud de la esofagitis previa al tratamiento y el puntaje de la escala HADS. En función del conocimiento de que la intensidad de los síntomas, previa al comienzo de la terapia, y la respuesta al tratamiento en los primeros días podría predecir el pronóstico final, se aplicó el cuestionario ReQuest durante los 10 días primeros del protocolo para estimar esa capacidad predictiva.

Los datos reunidos se procesaron con un modelo logístico de regresión lineal.

Resultados

De acuerdo con un modelo por intención de tratar, el grupo de estudio estuvo integrado por 1 888 pacientes, con una media de edad de 47 años y predominio de mujeres (51.8%; $n = 978$). La proporción de fumadores activos fue de 18.5%, mientras que el 19.1% se declaró como ex fumador.

Según mencionan los autores, la tasa de respuesta general (definida como un puntaje en la subescala ReQuest-GI inferior a 1.6 por 3 días consecutivos) se estimó en 58.9% en la semana 4 y en 71.2% para la semana 8. Por medio de la aplicación de un modelo de regresión logística con covariables múltiples se observó que la presencia de ERGE erosiva, un bajo nivel inicial en el sistema de puntuación de la HADS y sus subescalas y un índice de masa corporal elevado se correlacionaron con la respuesta al tratamiento ($p < 0.0001$), al igual que el sexo masculino ($p = 0.0011$) y la localización geográfica ($p = 0.0052$). Por el contrario, la coexistencia de manifestaciones concurrentes de SII se asoció con menor respuesta al tratamiento ($p < 0.0001$). Por su parte, el tratamiento previo de la infección por *H. pylori*, la magnitud de la esofagitis y la edad no se relacionaron significativamente con la respuesta a la terapia con pantoprazol. Los resultados del análisis multivariado general mostraron una diferencia única con el modelo univariado, que consistió en la pérdida del nivel de significación estadística del sexo.

Por otra parte, los investigadores señalan que la proporción de respuestas positivas a la terapia después de 8 semanas fue más elevada entre los individuos con ERGE erosiva, en comparación con aquellos sin erosión esofágica (75.5% contra 64.5%, en orden respectivo). En el subgrupo de sujetos con ERGE erosiva no se reconocieron diferencias significativas en la cantidad de respuestas positivas en función de la magnitud de la esofagitis; en cambio, la tasa de respuesta fue superior entre los varones (74.9%) en comparación con las mujeres (67.8%).

En relación con la escala HADS, tanto el puntaje total como los valores de las subescalas de depresión y ansiedad se redujeron en los sujetos que respondieron al tratamiento y en aquellos que no lo hicieron. Durante el tratamiento, la puntuación en la subescala de ansiedad disminuyó a valores normales entre los participantes que respondieron a la terapia, mientras que en los demás pacientes, pese a la reducción del puntaje, los niveles permanecieron por encima de los umbrales normales hacia la semana 8. Como contrapartida, los puntajes de depresión fueron menores a 7 unidades durante todo el protocolo, tanto en los pacientes que respondieron a la terapia como en aquellos que no lo hicieron. La puntuación inicial elevada en la escala HADS y en las dos subescalas mencionadas se correlacionó estadísticamente con menor respuesta al tratamiento. Del mismo modo, la existencia de síntomas concurrentes de SII al comienzo del protocolo se asoció con tasas menores de respuesta. En cambio, el índice de masa corporal se correlacionó en forma positiva con los índices de respuesta tanto en la semana 4 como al final de la terapia.

En otro orden, los investigadores manifestaron que el puntaje de la subescala ReQuest-GI en el día 10 se asoció con valor predictivo para estimar la respuesta al final de tratamiento, con una capacidad del 87.6% para definir una respuesta positiva (puntaje ReQuest-GI < 1.47) y del 69.9% para calcular una respuesta negativa (ReQuest-GI > 8.38). Estos

niveles fueron similares para el puntaje total del cuestionario ReQuest, aunque alcanzaron menor magnitud para la subescala ReQuest-WSO. Además, se observó que un control más satisfactorio de los síntomas se correlacionó con mejor calidad de vida cuantificada mediante el sistema de puntuación del cuestionario GERDyzer.

Por otra parte, 477 individuos (25.1%) presentaron reacciones adversas surgidas durante el tratamiento, de las cuales sólo 2 casos (0.3%) se consideraron asociadas en forma definitiva con la terapia. Se confirmaron 16 reacciones adversas graves, de las cuales 14 no guardaron relación con el pantoprazol y las 2 restantes no parecieron vinculadas con este fármaco. Los efectos adversos más frecuentes fueron cefaleas, diarrea, náuseas, dolor abdominal y enfermedad tipo influenza.

Discusión

La interpretación de los estudios clínicos llevados a cabo para definir la eficacia de una terapia se asocian con la limitación de que la realización se efectúa en un contexto que difiere de la práctica clínica cotidiana. Con el fin de obtener información relevante para los pacientes en que se efectúa el diagnóstico de ERGE a partir de la historia clínica, se completó este análisis pragmático, que se diferencia del enfoque exploratorio habitual de ensayos clínicos previos, en los cuales parece sobreestimarse la eficacia del tratamiento con IBP.

El cuestionario ReQuest es una herramienta validada y sistemática que evalúa la frecuencia y la magnitud de las manifestaciones clínicas asociadas con la ERGE. En este sistema, la respuesta a la terapia se define por la reducción en el puntaje de cada dominio hasta niveles normales o inferiores a los descritos en individuos sanos. En función de los datos obtenidos, se postula que los sujetos con ERGE erosiva pueden presentar mejor respuesta a la terapia con IBP. Por otra parte, en los modelos de análisis univariado se verificó una mejor respuesta al tratamiento entre los varones, aunque se verifica que la ERGE no erosiva es más frecuente entre las mujeres y podría explicar estas diferencias dado su papel como variable de confusión.

También se destaca que el SII es más frecuente en los sujetos con ERGE que en la población general, con una mayor prevalencia en las mujeres. En esta casuística, estas manifestaciones se asociaron con menor respuesta al uso de IBP. Se presume que los mecanismos subyacentes de los síntomas de ERGE y SII podrían estar vinculados –o bien se asocian– con la percepción general de las manifestaciones por parte de los pacientes. Por otra parte, la reducción de los puntajes de ansiedad en los pacientes que respondieron al tratamiento permite suponer que la ansiedad por sí misma puede contribuir a la totalidad de los síntomas gastrointestinales.

Además, se reconoce que las alteraciones de la calidad de vida son una consecuencia de la ERGE que puede optimizarse con el tratamiento. En el presente análisis se verificó que un valor inicial elevado de la escala GERDyzer se asoció con peor respuesta al tratamiento. Asimismo, los pacientes que respondieron de manera poco satisfactoria a la terapia mostraron menor mejoría en este puntaje durante el estudio.

En otro orden, se evaluó la capacidad del cuestionario ReQuest para predecir la respuesta al tratamiento en función del puntaje obtenido antes del inicio de la terapia o a los pocos días de su comienzo. En este ámbito, se observó que el uso de este cuestionario permitiría una mayor precisión que el juicio clínico para definir mayor probabilidad de respuesta terapéutica en pacientes determinados.

Conclusiones

De acuerdo con los investigadores, en un contexto similar al de la práctica cotidiana, ciertos parámetros permitirían a los médicos clínicos la identificación de los individuos con mayores probabili-

des de control de los síntomas de ERGE mediante la terapia con pantoprazol. Se verificó una concordancia entre este control y la satisfacción de los pacientes con el tratamiento, como manifestación de la naturaleza subjetiva de los síntomas y sus repercusiones.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2011
www.siic.salud.com

El Omeprazol, a Diferencia del Pantoprazol, Disminuye el Efecto Antiagregante Plaquetario del Clopidogrel

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIC en base al artículo

Omeprazole, but not Pantoprazole, Reduces the Antiplatelet Effect of Clopidogrel: A Randomized Clinical Crossover Trial in Patients after Myocardial Infarction Evaluating the Clopidogrel-PPIs Drug Interaction

de los autores

Fontes-Carvalho R, Albuquerque A, Ribeiro V y colaboradores

integrantes del

Gaia Hospital Centre, Gaia, Portugal

El artículo original, compuesto por 9 páginas, fue editado por

European Journal of Gastroenterology & Hepatology

23(5):396-404, May 2011

Los inhibidores de la bomba de protones disminuyen la eficacia del clopidogrel por inhibición del sistema enzimático citocromo P450 2C19; sin embargo, este efecto no sería igual para todos los fármacos de este tipo: el omeprazol ejerce esta interacción y el pantoprazol, no.

Introducción

En todo paciente que ha tenido un infarto de miocardio o ha sido sometido a una angioplastia coronaria con colocación de endoprótesis vascular se recomienda la implementación de la terapia antiagregante plaquetaria dual (aspirina más clopidogrel) durante al menos un año. El clopidogrel es una prodroga que debe ser metabolizada en el hígado por el sistema enzimático citocromo (CYP) P450 con el fin de convertirse en su metabolito activo; este último constituye un inhibidor irreversible de los receptores plaquetarios P2Y12.

Existe una variabilidad interindividual en la respuesta al clopidogrel. Los pacientes que no responden a esta droga tienen mayor riesgo de presentar eventos cardiovasculares adversos. La resistencia al clopidogrel parece estar relacionada con formación insuficiente del metabolito activo, ya sea por variaciones en la absorción intestinal, por variabilidad genética o funcional en las isoenzimas del CYP P450 o debido a la interacción con otras drogas.

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) son utilizados con frecuencia en pacientes que reciben terapia antiagregante plaquetaria dual con el fin de reducir el riesgo de hemorragia gastrointestinal. Sin embargo, algunos estudios recientes han indicado que los IBP, especialmente el omeprazol, reducirían la eficacia del clopidogrel. Esta interacción parece producirse por la inhibición competitiva del CYP P450 2C19 (CYP2C19), que disminuiría la conversión del clopidogrel a su metabolito activo. Es sabido que el omeprazol es un importante inhibidor del CYP2C19, pero no se conoce tanto acerca de la interacción del clopidogrel con otros IBP. Todos los IBP son metabolizados por el CYP2C19 pero en diferente grado. Además, diversos estudios *in vitro* han sugerido que el pantoprazol inhibiría débilmente esta enzima.

Sobre la base de estos datos se diseñó un estudio con el objetivo de determinar si la interacción farmacológica mencionada es un efecto de clase de los IBP. Con tal fin se comparó la capacidad del omeprazol y la del pantoprazol para reducir el efecto del clopidogrel en pacientes que se encontraban en terapia antiagregante plaquetaria dual luego de un infarto agudo de miocardio (IAM).

Métodos

Se diseñó un estudio aleatorizado y de grupos cruzados que incluyó 34 pacientes consecutivos que habían tenido un IAM en

tre marzo de 2009 y mayo de 2009, en quienes se colocó una endoprótesis vascular y que recibían terapia antiagregante plaquetaria dual (150 mg/día de aspirina y 75 mg/día de clopidogrel). Fueron excluidos los pacientes con úlcera péptica o antecedentes de hemorragia gastrointestinal, anemia, trombocitopenia, insuficiencia renal crónica, uso simultáneo de fármacos que interfieren con el CYP P450 y alérgicos a la aspirina, el clopidogrel o los IBP. También fueron excluidos los pacientes en tratamiento con atorvastatina debido a una potencial interacción informada entre esta droga y el clopidogrel.

De acuerdo con el diseño del estudio, los participantes fueron sometidos inicialmente a un período de reposo farmacológico de un mes de duración, en el que no recibieron IBP. A continuación, fueron asignados en forma aleatoria a 40 mg de omeprazol o 40 mg de pantoprazol una vez por día, durante un mes. Concluido este lapso, los participantes pasaron por un nuevo período de reposo farmacológico de 4 semanas, en el que no recibieron ninguno de los dos fármacos mencionados. Por último, finalizadas estas 4 semanas, cada paciente recibió tratamiento de un mes de duración con el fármaco al que no había sido asignado previamente. Los IBP debían ser administrados por la mañana, mientras que la aspirina y el clopidogrel, después del almuerzo. Asimismo, la función plaquetaria fue evaluada al finalizar cada uno de los períodos descriptos utilizando un dispositivo validado a tal efecto.

El criterio principal de valoración fue la comparación de la actividad antiagregante plaquetaria del clopidogrel cuando se administra junto con omeprazol o pantoprazol y cuando se emplea sin IBP. También se analizó la proporción de pacientes que no respondió al clopidogrel al momento de comenzar el estudio y luego de iniciado el tratamiento con omeprazol o pantoprazol, así como la actividad antiagregante plaquetaria al comienzo del estudio y luego de administrar omeprazol o pantoprazol. Por último, se evaluó el cumplimiento del tratamiento con clopidogrel e IBP mediante un cuestionario aplicado al inicio de cada consulta. Si el paciente no había tomado alguna de las dos medicaciones al menos una vez en los 7 días previos, la evaluación de la función plaquetaria se postergaba una semana.

Resultados

De los 34 pacientes seleccionados para el estudio, 31 fueron incluidos en el análisis de datos (los otros 3 no completaron el período de seguimiento). Los pacientes tenían una edad prome-

dio de 61 ± 11 años; el 77% eran hombres; el 62% tenía hipertensión, el 35% presentaba diabetes y el 27% había tenido un IAM previo. En el 88% de los casos se implantó una endoprótesis vascular liberadora de fármacos.

Según los resultados del estudio, se observó una reducción significativa del efecto del clopidogrel durante el tratamiento con omeprazol. Por el contrario, con pantoprazol, la eficacia no se modificó en forma considerable. Asimismo, sin la administración concomitante de IBP, el 26% de los pacientes no respondió al clopidogrel. Al incorporar omeprazol al tratamiento, el porcentaje de pacientes que no respondió a la medicación ascendió al 45%. En cambio, al incorporar pantoprazol, no se observó un incremento significativo en la proporción de pacientes que no respondió a la terapia (23%).

El índice de masa corporal fue mayor en el grupo que no respondió al clopidogrel; no obstante, no se observaron diferencias en cuanto al sexo, la edad, la presión arterial, la hipertensión, la frecuencia cardíaca, la diabetes, la dislipidemia, el tabaquismo, la hemoglobina glucosilada, el colesterol o la proteína C-reactiva, entre otros factores.

Discusión y conclusión

El presente estudio ha demostrado que el omeprazol interfiere significativamente con el efecto antiplaquetario del clopidogrel en pacientes con IAM que reciben terapia plaquetaria dual. Esta información respalda el concepto de que esta interacción farmacológica no es un efecto de clase, ya que el uso concomitante de pantoprazol no reduce significativamente la eficacia del clopidogrel.

Los autores destacan que el presente fue el primer estudio en evaluar el efecto de esta interacción farmacológica mediante un diseño de grupos cruzados. El hecho de utilizar los mismos pacientes como sus propios controles reduce notablemente los factores de confusión. Asimismo, este diseño permitió demostrar que, con las mismas dosis, el omeprazol reduce el efecto del clopidogrel, mientras que el pantoprazol no presenta una interacción significativa con este fármaco.

Es sabido que la variabilidad genética y funcional de las isoenzimas del CYP P450 contribuye en gran medida con la variabilidad interindividual de la respuesta al clopidogrel. Específicamente, la isoenzima CYP2C19 desempeña un papel esencial en la bioactivación de este fármaco. Por otro lado, se ha postulado que los IBP interfieren con el sistema del CYP P450 y, de manera específica, con el CYP2C19, por lo que disminuirían la conversión de clopidogrel a su metabolito activo. El hecho de que los polimorfismos genéticos de esta isoenzima, que generan pérdida de su función, se asocian con menor respuesta al clopidogrel en pacientes con enfermedad coronaria respalda este concepto. La presencia de estos polimorfismos es un determinante para la aparición de eventos cardiovasculares adversos y trombosis de la endoprótesis vascular en pacientes tratados con clopidogrel luego de un IAM.

Por otra parte, se ha sugerido que la interacción entre el clopidogrel y los IBP no parece un efecto de clase, ya que los diversos IBP inhiben la isoenzima del CYP2C19 en distinto grado: algunos ensayos *in vitro* han demostrado que el lansoprazol y el omeprazol son potentes inhibidores de esta isoenzima, en tanto que el rabeprazol y el pantoprazol son inhibidores débiles. El uso de un diseño de grupos cruzados, como el que se utilizó en el presente estudio, permite confirmar esta hipótesis,

dado que se ha demostrado una interacción para el omeprazol pero no para el pantoprazol. De hecho, la administración de omeprazol aumentó significativamente el número de pacientes que no respondió al clopidogrel, lo cual no ocurrió en el caso del pantoprazol. Varios estudios previos apoyan estos resultados.

Según los investigadores, se debe tener en cuenta que la interacción farmacológica entre clopidogrel y omeprazol representa un problema importante en la práctica clínica. Los IBP se prescriben con mucha frecuencia en pacientes que reciben clopidogrel con el fin de reducir el riesgo de hemorragia gastrointestinal; sin embargo, aunque ya no cabe duda de que exista una interacción farmacológica (al menos con el omeprazol), aún se debate acerca del significado clínico de esta interacción. Las interacciones farmacodinámicas no siempre se traducen en un incremento en el riesgo de determinados resultados clínicos. Varios estudios han intentado esclarecer el significado clínico de esta interacción, pero los resultados han sido contradictorios. De todos modos, la mayor parte de estos estudios sólo ha evaluado el efecto del omeprazol o de los IBP como un grupo homogéneo, por lo que no puede descartarse que la discusión en los resultados provenga, al menos en parte, de las diferencias en la tasa de utilización de los distintos IBP. Por lo tanto, debido a la falta de coherencia en la información disponible con respecto al significado clínico de la interacción mencionada, y si bien no puede excluirse un aumento pequeño en el riesgo cardiovascular, la decisión clínica sobre el uso simultáneo de IBP con clopidogrel debe hacerse tomando en cuenta tanto los riesgos como los beneficios, así como las posibles complicaciones gastrointestinales y cardiovasculares.

Los autores reconocen que el tamaño pequeño de la muestra y la duración breve de la administración simultánea de IBP y clopidogrel (un mes) limitan al estudio para la evaluación de eventos clínicos, por lo que mencionan la necesidad de contar con ensayos clínicos prospectivos amplios para investigar el efecto clínico de esta interacción farmacológica. Asimismo, no consideran que el hecho de que éste no sea un estudio a doble ciego constituya una limitación, ya que la función plaquetaria (criterio principal evaluado) no depende del observador. Una limitación posible podría tener que ver con la dosis de pantoprazol y omeprazol utilizadas, dado que el omeprazol en la práctica clínica suele usarse más frecuentemente en dosis de 20 mg/día que de 40 mg/día. De todos modos, se decidió utilizar la misma dosis con ambas drogas ya que se ha sugerido que éstas tienen potencia similar.

Por último, dada la falta de certeza acerca del significado clínico de la interacción entre los IBP y clopidogrel, los autores destacan que el tratamiento concomitante de esta última droga con omeprazol, especialmente en dosis de 40 mg, debería evitarse. Sin embargo, en pacientes que requieran clopidogrel y un IBP, el pantoprazol podría utilizarse como una alternativa segura.

El presente estudio ha demostrado que en pacientes que reciben una terapia antiagregante plaquetaria dual y que han tenido un IAM, el omeprazol reduce significativamente el efecto del clopidogrel. Por su parte, el pantoprazol no interfiere en forma notoria con la acción del clopidogrel, por lo que se sugiere que la interacción entre éste y los IBP no correspondería a un efecto de clase.

Influencia del Síndrome de Intestino Irritable en la Respuesta al Tratamiento de la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIC en base al artículo

Influence of Irritable Bowel Syndrome on Treatment Outcome in Gastroesophageal Reflux Disease

de los autores

Mönnikes H, Trombetta M, Heading R, Schmitt H, Doerfler H

integrantes del

Academic Teaching Hospital of Charité Universitätmedizin, Berlín, Alemania; Allegheny General Hospital, Pittsburgh, EE.UU.; Nycomed GmbH, Constance, Alemania; Nycomed International Management GmbH, Zurich, Suiza

El artículo original, compuesto por 7 páginas, fue editado por

World Journal of Gastroenterology

17(27):3235-3241, Jul 2011

Las manifestaciones compatibles con el síndrome de intestino irritable influyen en los síntomas de la enfermedad por reflujo gastroesofágico y en la respuesta al tratamiento con pantoprazol. La información en conjunto avala la teoría de que ambos trastornos forman parte de un mismo espectro de patologías.

Introducción

Los trastornos en el abdomen inferior y las modificaciones en las características de las heces son algunas de las manifestaciones clásicas del síndrome de intestino irritable (SII); sin embargo, desde hace más de 20 años se reconoce una fuerte superposición entre el SII y la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). Este fenómeno ha motivado gran debate en relación con los mecanismos fisiopatológicos involucrados en cada uno de los trastornos y con el tratamiento de los síntomas del SII en los sujetos con ERGE. En este contexto existen esencialmente dos teorías: según la primera de ellas, el SII y la ERGE son trastornos diferentes que comparten los mismos mecanismos fisiopatológicos (alteraciones en la motilidad gastrointestinal e hipersensibilidad visceral). Por el contrario, la segunda teoría considera que los síntomas del SII forman parte del espectro de la ERGE; el hecho de que el tratamiento con los inhibidores de la bomba de protones (IBP) se asocie con mejoría de las manifestaciones del SII avala fuertemente esta hipótesis. Sin embargo, la prevalencia del SII, la gravedad de los síntomas y la respuesta a los IBP son diferentes en los pacientes que presentan ERGE erosiva (EE) o no erosiva (ENE). Además, al menos 2 trabajos sugirieron que la presencia de síntomas de SII afecta de manera desfavorable la respuesta al tratamiento con IBP en los pacientes con ERGE.

El objetivo principal de la terapia es el alivio de las manifestaciones clínicas y de allí la importancia de comprender mejor las asociaciones posibles y los factores predictivos de la respuesta a los IBP en los sujetos con ERGE en la práctica diaria. El presente estudio simuló las características de la práctica asistencial y tuvo por finalidad determinar la influencia de los síntomas del SII sobre la respuesta al pantoprazol en pacientes con EE y ENE.

Pacientes y métodos

Esta investigación prospectiva, abierta y de fase III tuvo un diseño pragmático e incluyó pacientes que, a juzgar por el

profesional, tenían ERGE y síntomas compatibles con SII. El diseño elegido, señalan los expertos, pretendió reflejar las variaciones en la actividad clínica habitual. El estudio se llevó cabo en 167 centros de 21 países y abarcó pacientes de 18 años o más (≥ 21 años o más en la Argentina) que referían manifestaciones clínicas que sugerían ERGE y que completaron el ReQuest™. Fueron excluidos los pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison o con otras enfermedades caracterizadas por secreción ácida excesiva, los sujetos con enfermedad ulcerosa aguda o con complicaciones ulcerosas, los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y los individuos con antecedentes de cirugía esofágica o del tracto gastrointestinal superior, entre otros criterios de exclusión. Tampoco se incluyeron los pacientes que habían utilizado fármacos que suprimen la secreción ácida en los últimos 7 a 10 días previos al enrolamiento, aquellos que habían recibido terapia de erradicación para la infección por *Helicobacter pylori* en los 28 días anteriores y los individuos tratados con corticoides por vía sistémica o con antiinflamatorios no esteroideos en el mes previo. La única excepción fue la utilización regular de ácido acetilsalicílico en dosis de hasta 163 mg/día.

Al inicio del estudio, todos los participantes fueron sometidos a endoscopia del tracto digestivo superior para comprobar la presencia de EE o ENE; el grado de la ERGE se determinó con la clasificación de Los Angeles. Durante la visita, los pacientes refirieron la presencia de síntomas que sugerían SII; sobre esta base, los investigadores establecieron este diagnóstico presuntivo. Los pacientes fueron tratados con 40 mg diarios de pantoprazol por vía oral (comprimidos con cubierta entérica), una hora antes del desayuno, durante 8 semanas. Los controles se realizaron al inicio y en las semanas 4 y 8.

Los pacientes completaron el ReQuest en forma diaria, instrumento útil para conocer los efectos del tratamiento en los sujetos con EE y ENE. Este cuestionario incluye 67 secciones en 6 dominios de la ERGE: manifestaciones relacionadas con el ácido (pirosis y regurgitación ácida y sensación de ardor en el esófago o en la parte superior del abdomen), síntomas

abdominales superiores/gástricos (dolor, plenitud o sensación de evacuación intestinal incompleta y dolor lumbar superior e inferior), manifestaciones en el abdomen inferior/digestivas (presión, dolor en la parte inferior del abdomen, flatulencia, diarrea y constipación), náuseas, trastornos del sueño y otras alteraciones. Para cada dimensión, la intensidad de los síntomas se valora con escalas visuales analógicas de 100 mm mientras que la frecuencia se determina con escalas Likert de 7 puntos. El ReQuest también incluye una sección de bienestar general que se cuantifica con una escala visual analógica.

Las dimensiones del ReQuest pueden agruparse en dos subescalas: la de síntomas gastrointestinales (ReQuest-GI), que incluye las manifestaciones asociadas con la acidez, los trastornos gástricos, del abdomen superior e inferior y las náuseas, y la que abarca el bienestar general, los trastornos del sueño y las manifestaciones clínicas restantes: ReQuest-WSO. El puntaje total del ReQuest es de 0 a 46.28 puntos; el del ReQuest-GI, de 0 a 30.77 puntos y el del ReQuest-WSO, de 0 a 15.51 puntos. La puntuación para las dos dimensiones de especial interés (manifestaciones relacionadas con la acidez y los síntomas abdominales inferiores) es de 0 a 7.692. Se consideró que los pacientes respondieron al tratamiento cuando presentaron menos de 1.6 punto en el ReQuest-GI en 3 días consecutivos previos a las visitas de las semanas 4 y 8.

El análisis estadístico se realizó en la población por intención de tratar, que abarcó 1 888 pacientes; los índices de respuesta se determinaron en la cuarta y en la octava semanas con el ReQuest-GI. Se realizaron análisis por subgrupos según la presencia o ausencia de esofagitis (EE y ENE), los síntomas del SII y la combinación de ambos trastornos. Las comparaciones de los índices de respuesta entre los subgrupos se realizaron con pruebas de Fisher; los puntajes basales y posteriores al tratamiento se compararon con pruebas de Wilcoxon.

Resultados

Un total de 694 pacientes (36.8%) tenía ENE y 1 181 (62.6%) presentaban EE; 680 de estos últimos (57.6%) tenían esofagitis grado A; 381 (32.3%) presentaban esofagitis grado B, 97 (8.2%) tenían esofagitis grado C y 23 pacientes (1.9%) tenían esofagitis grado D.

El 15% de los 1 888 pacientes con ERGE presentaba síntomas compatibles con SII ($n = 283$), en tanto que 1 525 no refirieron estas manifestaciones (80.8%). Los síntomas del SII fueron significativamente más comunes en los pacientes con ENE (18.3%) respecto de aquellos con EE (12.7%; $p = 0.0015$).

El 58.9% de los pacientes con ERGE respondió al tratamiento con pantoprazol a la cuarta semana; el porcentaje de respuesta a la octava semana aumentó a un 71.2%. Los índices de respuesta fueron sustancialmente más altos en los pacientes con EE respecto de aquellos con ENE en la cuarta semana (64.6% en comparación con 49.2%; $p < 0.0001$) y en la octava semana (75.5% respecto de 64.5%; $p < 0.0001$). Los pacientes con SII o sin éste respondieron al tratamiento con pantoprazol en los dos momentos de la evaluación; sin embargo, los índices de respuesta fueron significativamente mayores en los pacientes con ERGE sin SII respecto de los individuos con SII, en ambos momentos ($p < 0.0001$). El mismo patrón se constató al evaluar los sujetos con EE (semana 4; $p < 0.0001$; semana 8, $p < 0.0339$) o con ENE (semana 8, $p = 0.0088$): los índices de respuesta fueron mayores en los pacientes sin SII.

Al inicio del estudio, el puntaje de la dimensión de síntomas de acidez en el ReQuest fue de 2 en promedio en los pacientes con EE y con ENE ($p = 0.6269$); los puntajes se mantuvieron similares independientemente de la presencia de esofagitis o de síntomas de SII. En cambio, los puntajes basales para el dominio de síntomas en el abdomen inferior difirieron sustancialmente entre los pacientes con EE y con ENE (1.1 y 1.3, respectivamente; $p = 0.0012$). Los sujetos con EE y con ENE y manifestaciones de SII tuvieron puntajes basales más altos respecto de los pacientes sin SII ($p < 0.0001$ en los dos casos). No se registraron diferencias significativas en las modificaciones desde el inicio en la dimensión de síntomas de acidez en las semanas 4 y 8, en los pacientes con EE o con ENE y con SII, respecto de los aquellos sin SII. Entre los sujetos con EE, las diferencias en los síntomas en el abdomen inferior no difirieron considerablemente entre los sujetos con SII o sin éste, en ningún momento de evaluación. Por el contrario, los pacientes con ENE y con síntomas de SII tuvieron diferencias sustancialmente mayores en la dimensión de síntomas del abdomen inferior en la semana 4 ($p = 0.049$) y en la semana 8 ($p = 0.0092$) en comparación con los individuos con ENE sin SII.

Discusión

En la presente investigación, los autores analizaron la influencia de los síntomas compatibles con el SII sobre la respuesta al tratamiento con pantoprazol y sobre las manifestaciones clínicas en pacientes con ERGE en el ámbito de la práctica diaria. Para ello, la ERGE se basó exclusivamente en los síntomas y no se tuvieron en cuenta los hallazgos endoscópicos. La presencia del SII también se estableció a criterio del profesional sobre la base de las respuestas referidas por el paciente. Esta estrategia simula lo que ocurre en múltiples países en los cuales los profesionales no están familiarizados con los criterios de Roma III y el diagnóstico del SII se establece esencialmente sobre la base de los antecedentes del paciente.

Los hallazgos indicaron una prevalencia significativamente mayor de síntomas compatibles con el SII en los pacientes con ENE, respecto de aquellos con EE; más aún, los síntomas del SII se asociaron con menor respuesta al tratamiento en los sujetos con ERGE, independientemente del diagnóstico endoscópico de enfermedad erosiva o no erosiva. La falta de un grupo placebo es una limitación importante del estudio, ya que en los pacientes con SII, la respuesta al placebo suele ser considerable.

La mayor frecuencia de síntomas compatibles con SII en los pacientes con ENE (18.3%) respecto de aquellos con EE (12.7%) ha sido referida por otros grupos; sin embargo, los resultados no han sido completamente homogéneos.

Se observó una respuesta significativamente menor al tratamiento con pantoprazol en los pacientes con síntomas que sugerían SII; la diferencia se comprobó tanto en los pacientes con EE como con ENE. Sin embargo, en este último grupo, la diferencia sólo fue significativa después de 8 semanas de tratamiento. Nuevamente, los hallazgos coinciden con los de la bibliografía en general.

Tal como se registró en un trabajo previo, los puntajes de los síntomas asociados con la acidez fueron similares en los pacientes con EE o con ENE y en aquellos con SII o sin éste; además, las manifestaciones respondieron igualmente bien al tratamiento con pantoprazol, independientemente de la presencia de síntomas compatibles con el SII.

Sin embargo, las molestias en el abdomen inferior fueron mayores en los pacientes con ENE. Los resultados en conjunto, obtenidos en la presente investigación y en trabajos anteriores, indicaron que el diagnóstico del SII establecido por el profesional coincide con las mediciones sintomáticas en el Re-Quest. Los síntomas en el abdomen inferior mejoraron con el tratamiento con pantoprazol en los pacientes con EE y con ENE.

Si bien los síntomas característicos de la ERGE mejoraron hacia la cuarta semana, los índices de respuesta fueron aun mayores en la octava semana, posiblemente por el efecto de la terapia sobre otros síntomas. El fenómeno avala la teoría

de que la ERGE no sólo obedece a la acidez y de que el SII podría integrar el espectro de esta enfermedad.

En conclusión, afirman los expertos, los síntomas compatibles con el SII influyen en la respuesta al tratamiento de la ERGE con pantoprazol; estas manifestaciones reducen los índices de respuesta y parecen ser más comunes en los pacientes con ENE respecto de aquellos con EE, por mecanismos que todavía no se comprenden por completo. Los hallazgos ponen de manifiesto la importancia de considerar la posibilidad de ambos trastornos con la finalidad de optimizar el tratamiento.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2011
www.siicsalud.com



**Sociedad Iberoamericana de
Información Científica (SIIC)**

Rosa María Hermitte
Directora PEMC-SIIC

SIIC, Consejo de Dirección:
Edificio Calmer, Avda. Belgrano
430 (C1092AAR),
Buenos Aires, Argentina
Tel.: +54 11 4342 4901
comunicaciones@siicsalud.com
www.siic.info

Los textos de Acontecimientos Terapéuticos (AT) fueron seleccionados de la base de datos SIIC *Data Bases* por Laboratorio Nycomed. Los artículos de AT fueron resumidos objetivamente por el Comité de Redacción Científica de SIIC. El contenido de AT es responsabilidad de los autores que escribieron los textos originales. Los médicos redactores no emiten opiniones o comentarios sobre los artículos que escriben. Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio o soporte editorial sin previa autorización expresa de SIIC. Impreso en la República Argentina, diciembre de 2011. Colección Acontecimientos Terapéuticos (AT), Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11.723.



PANTOP® ES EL PANTOPRAZOL ORIGINAL, CON DEMOSTRADA EFICACIA POR SU REMISIÓN RÁPIDA, COMPLETA, SOSTENIDA Y SEGURA DE TODOS LOS SÍNTOMAS DE ERGE.

LA IMPORTANCIA CLÍNICA DE LA DROGA ORIGINAL

Como droga original, **Pantop® es el resultado de un largo proceso de investigación y desarrollo.** Pantop es el IBP que se respalda en certificados de biodisponibilidad, bioequivalencias y experiencias clínicas que no pueden ser exhibidos como propios por ninguna copia de esta droga.

UNA PRESCRIPCIÓN SEGURA

Durante más de 15 años de exitosa experiencia clínica internacional **PANTOP®, EL PANTOPRAZOL ORIGINAL,** es **garantía de calidad farmacológica y eficacia SIN INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS.** Pantop® es seguridad para su paciente...y para usted.

LA PERFORMANCE DE PANTOP -EL PANTOPRAZOL ORIGINAL- EN TODO EL MUNDO

- PERFORMANCE TOTAL avalada por **más de 600 publicaciones y estudios clínicos** del pantoprazol original.
- Pantop® es comercializado en 97 países, con **más de 10.000 millones de comprimidos recetados hasta hoy.**
- Pantop® es el tratamiento de elección para **más de 800 millones de pacientes en todo el mundo.**



NYCOMED

Nycomed: a Takeda Company

Tronador 4890 - 7° - C.A.B.A. - 4546 4700

Cuando la vida
se complica...

ALMUERZO EN UN **TENEDOR LIBRE** (TOMADO MUY LITERAL)
ENTREVISTA DE TRABAJO (DEMASIADOS NERVIOS PARA COMER)

AFTER OFFICE MIÉRCOLES Y JUEVES

ASADO DEL DOMINGO

STRESS DE **MUDARSE** DE CASA

MATE CON AMIGOS

PIZZA CON **CERVEZA**

CIGARRILLO

CAFÉ CON TU JEFE

ANTIBIÓTICOS



... hay una
solución simple.



Nycomed: a Takeda Company

Nycomed S.A.
Tronador 4890 CABA
Tel: 0800-444-3322
Información Médica: (011) 4546-4700
www.nycomed.com/ar