

Eficacia de lansoprazol a dosis bajas en el tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico no erosiva. Influencia de la infección por *Helicobacter pylori*

M. Castro Fernández, E. García Díaz, J. L. Larraona, M. C. Rodríguez Hornillo, E. Lamas Rojas, D. Núñez Hospital y M. Pallarés Querol

Área de Gastroenterología. Hospital Universitario de Valme. Sevilla

RESUMEN

Introducción: los inhibidores de la bomba de protones (IBP) son los fármacos más eficaces en la curación de la esofagitis péptica y en el control de los síntomas de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). En la mayoría de los pacientes con ERGE no se detecta esofagitis al practicarse endoscopia presentando una ERGE con endoscopia negativa o no erosiva (ERNE). La influencia de la infección *H. pylori* en la evolución de la ERGE es controvertida, ya que mientras que unos estudios le asignan una acción protectora, otros se la niegan. Hemos realizado un ensayo clínico para valorar la eficacia de lansoprazol 15 mg/día en el

control inicial de los síntomas de la ERNE y, como objetivo secundario, la influencia de la infección *H. pylori* en la respuesta al tratamiento.

Pacientes y métodos: se realiza un ensayo clínico piloto, unicéntrico, simple ciego en cuanto a la medicación experimental, no conocida por los pacientes, y doble ciego en cuanto a la información de la infección por *H. pylori*. Se incluyeron inicialmente 60 pacientes con ERNE que presentaban al menos dos días con pirosis diurna o nocturna en cada una de las dos últimas semanas. Se excluyeron 9 pacientes por incumplimiento del protocolo del estudio. Los 51 pacientes restantes, 35 mujeres y 16 hombres, con edad media de 49 años, constituyeron la población de análisis por protocolo. Los

pacientes recibieron tratamiento durante dos semanas con una cápsula de la medicación de estudio (15 mg/día de lansoprazol), realizándose en este tiempo un seguimiento diario de la presencia e intensidad de la pirosis diurna y nocturna. Se consideró que el tratamiento era eficaz cuando a su finalización los pacientes referían haber presentado como máximo un episodio de pirosis de intensidad leve, según definición del protocolo, o bien respondían afirmativamente a la siguiente pregunta: "¿la medicación que recibe le controla de forma satisfactoria los síntomas de su enfermedad?"

Durante la endoscopia diagnóstica se obtuvieron biopsias de cuerpo y antro gástrico para investigar, mediante test de la ureasa, la infección por *H. pylori*. Se valoró la eficacia del tratamiento sin conocerse por los pacientes y médicos responsables del estudio los resultados de los test de ureasa.

Resultados: cuarenta y un pacientes (80,3%) referían que el tratamiento les controlaba de forma satisfactoria la sintomatología y 34 pacientes (66,6%) habían presentado como máximo un episodio de pirosis de intensidad leve en la última semana. Cuarenta y dos pacientes (82,3%) presentaban infección por *H. pylori*. No se observaron diferencias significativas en la respuesta al tratamiento en los pacientes con o sin infección por *H. pylori*.

Conclusiones: con las limitaciones propias de un estudio piloto, estos resultados, orientan a que lansoprazol 15 mg/día es un tratamiento eficaz en el control de la sintomatología de la ERNE, pudiendo ser una buena estrategia terapéutica inicial y que, con los datos disponibles, la infección por *H. pylori* no influye de forma significativa en la respuesta al tratamiento.

Palabras clave: Lansoprazol. Enfermedad por reflujo gastroesofágico no erosiva. *Helicobacter pylori*.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) es una entidad muy prevalente (10-20% de la población), que puede originar un deterioro importante de la calidad de vida y un elevado consumo de recursos sanitarios. La etiopatogenia de esta enfermedad es multifactorial, siendo la disfunción del esfínter esofágico inferior el principal factor responsable (1-4).

En la ERGE existe una mala correlación entre la intensidad de los síntomas (pirosis y regurgitaciones ácidas) y la presencia de esofagitis. Aproximadamente 2/3 de los pacientes tienen una ERGE no erosiva (ERNE) y 1/3 esofagitis erosiva (5-7).

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) son los fármacos más eficaces en el control de los síntomas de la ERGE y en la curación endoscópica de la esofagitis (8,9).

La eficacia de los IBP, y en concreto de lansoprazol, es superior a la de los antagonistas H2 y, por otra parte, lansoprazol 30 mg/día es más eficaz que lansoprazol 15 mg/día en la curación de la ERGE con esofagitis (10-12). Ambas dosis tienen, en cambio, similar eficacia en el tratamiento de mantenimiento para la prevención de la recurrencia de la esofagitis (13,14). La eficacia de los IBP es mayor en la población con ERGE y esofagitis que con ERNE. Ritcher y cols. observan que lansoprazol 15 mg/día no es menos eficaz que lansoprazol 30 mg/día en el tratamiento de la ERNE, siendo ambas dosis más eficaces que placebo o ranitidina 300 mg/día (15,16).

La influencia de la infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) en la evolución y respuesta al tratamiento de la ERGE es controvertida. Algunos estudios le asignan un efecto protector, disminuyendo la intensidad de los síntomas o la prevalencia de esofagitis, mientras que otros estudios se lo niegan (17-33).

En el presente estudio valoramos, como primer objetivo, la eficacia de lansoprazol a dosis menores de las convencionales en el control de los síntomas de la ERNE, entidad cada vez más prevalente y con importante repercusión en el gasto sanitario, y, como segundo objetivo, la posible influencia de la infección *H. pylori* en la respuesta al tratamiento.

MATERIAL Y MÉTODOS

Protocolo del estudio

Se realiza un ensayo clínico piloto, unicéntrico, simple ciego en cuanto a la medicación experimental (lansoprazol 15 mg/día), desconocida por los pacientes, y doble ciego en cuanto a la infección por *H. pylori*, que puede servir de base a estudios más amplios. Se incluyeron 60 pacientes consecutivos con diagnóstico clínico de ERGE, que cumplieran los criterios de inclusión y de exclusión recogidos en la tabla I. Durante la endoscopia se investigó la infección *H. pylori* mediante test de ureasa en biopsias de cuerpo y antro gástrico (Jatrox-Test). Se consideró que existía infección *H. pylori* cuando el test de ureasa era positivo, en una o ambas localizaciones, en las prime-

Tabla I. Criterios de inclusión y de exclusión

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Edad > 18 años	Mujeres embarazadas, con posibilidad de embarazo, sin anticoncepción eficaz, o en periodo de lactancia
ERGE no erosiva	Antecedentes de alergia al lansoprazol
Dos o más episodios de pirosis a la semana	Antecedentes de esofagitis, úlcera gastroduodenal o cirugía digestiva
Estudio de infección <i>H. pylori</i> mediante test ureasa en cuerpo y antro gástrico	Insuficiencia hepática o renal
Ausencia de patología gástrica o duodenal relevante	Tratamiento en las 4 semanas previas con antisecretores (IBP y anti-H2) o antibióticos
Capacidad de seguir correctamente las instrucciones del estudio	Tratamiento en las 2 semanas previas con AINE y fármacos que puedan alterar el grado de RGE: teofilina, procinéticos, calcio antagonistas, agonistas beta-adrenérgicos, meperidina, diacepam, antidepresivos, anti-colinérgicos, etc.)
Consentimiento informado por escrito	

AINE: antiinflamatorios no esteroideos. IBP: inhibidores de la bomba de protones. Anti-H2: antagonistas de los receptores H2 de la histamina. RGE: reflujo gastroesofágico.

ras 24 horas de su práctica. Los pacientes otorgaron su consentimiento informado por escrito y podían retirarse voluntariamente del estudio. El estudio estaba aprobado por los Comités de Ética y de Investigación de nuestro hospital. La descripción de la población estudiada con datos demográficos y clínicos se relaciona en la tabla II.

Tabla II. Datos demográficos y clínicos de las poblaciones de estudio

	Población ITT (nº 57)	Población PP (nº 51)
Edad media	49,29 años	49,12 años
Peso medio	74,51 kg	73,95 kg
Altura media	163 cm	162 cm
Hombres	16 (28%)	16 (31,4%)
Mujeres	41 (72%)	35 (68,6%)
Evolución media de la ERGE	7,08 años	6,93 años
Media de días de pirosis diurna (2 semanas previas)	10 días	9,8 días
Intensidad pirosis diurna:		
Ausente	01 (01,7%)	01 (01,9%)
Leve	15 (26,3%)	13 (25,4%)
Moderada	41 (71,9%)	37 (72,5%)
Grave	—	—
Media de días de pirosis nocturna (2 semanas previas)	5,02 días	4,41 días
Intensidad pirosis nocturna:		
Ausente	26 (45,6%)	24 (47,0%)
Leve	12 (21,0%)	10 (19,6%)
Moderada	19 (33,3%)	17 (33,3%)
Grave	—	—
Consumo:		
Tabaco	10 (17,5%)	10 (19,6%)
Alcohol (> 40 g)	18 (31,5%)	17 (33,3%)
Café o té	22 (38,5%)	20 (39,2%)
Infección por <i>H. pylori</i> :		
Positiva	47 (82,4%)	42 (82,3%)
Negativa	10 (17,5%)	09 (17,6%)

ITT: población con análisis por intención de tratar. PP: población con análisis por protocolo. ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico. (*) = En las dos semanas previas a la inclusión en el estudio.

Las cápsulas de la medicación experimental, lansoprazol 15 mg, debían tomarse una vez al día, 20-30 minutos antes del desayuno. Durante el tratamiento no estaba permitido el consumo de otros IBP, de antagonistas H₂, anti-bióticos ni de fármacos que pudiesen modificar el grado de reflujo gastroesofágico, producir dispepsia o interferir en el metabolismo del lansoprazol.

La duración del tratamiento era de 2 semanas, realizándose dos visitas, una al inicio y otra al final del tratamiento. Durante la primera visita se obtuvo una historia detallada de la evolución de la ERGE y se registraron datos como peso, talla, consumo de tabaco, alcohol, café o té.

Los pacientes durante el tratamiento anotaban diariamente la presencia de episodios de pirosis, su horario e intensidad, en un cuaderno de recogida de datos que debían entregar en la 2ª visita. La intensidad de la pirosis se va-

loró del 0 al 3. Grado 0: ausencia de pirosis. Grado I (pirosis leve): el paciente padecía pirosis que no interfería en su actividad rutinaria ni en el descanso nocturno. Grado II (pirosis moderada): el paciente padecía pirosis durante parte del día o de la noche, que interfería de forma leve o tolerable en su actividad rutinaria o en el descanso nocturno. Grado III (pirosis grave): el paciente padecía pirosis durante el día o la noche interfiriendo de forma importante en su actividad rutinaria o descanso nocturno. En la 2ª visita se valoraba el grado de satisfacción con el tratamiento, la sintomatología, reflejada en el cuaderno de recogida de datos, se recuperaba la medicación no utilizada para evaluar el cumplimiento y se interrogaba sobre los posibles acontecimientos adversos.

Para que el tratamiento fuera considerado como válido para la evaluación de su eficacia se debía tener disponible la variable principal (visita 2ª), haberse demostrado un correcto cumplimiento terapéutico (al menos un 80%) y que no se hubieran administrado tratamientos no permitidos. La evaluación de la sintomatología tras finalización del tratamiento (visita 2ª) debía realizarse con desconocimiento, tanto del paciente como del investigador, de la presencia o ausencia de infección *H. pylori*.

Se valoró la eficacia del tratamiento en relación a la presencia o ausencia de infección por *H. pylori* y la influencia de la edad, sexo, índice de masa corporal, consumo de tabaco, alcohol, café o té y la antigüedad de la ERGE.

Variable principal

La variable principal para valorar la eficacia del tratamiento fue el control de la sintomatología a las dos semanas de iniciarse el tratamiento.

Se consideró que se había conseguido el control de la sintomatología cuando se cumplieron estos requisitos: a) la pirosis estuvo presente como máximo y de forma leve un día o noche en los últimos 7 días; o b) el paciente respondía afirmativamente a la pregunta: ¿la medicación que recibe le controla suficientemente los síntomas de su enfermedad?

Variabes secundarias

Eficacia del tratamiento durante la primera y segunda semana. Se cuantificaron los siguientes datos: a) número de días con pirosis diurna y su intensidad; y b) número de días con pirosis nocturna y su intensidad.

Descripciones de los grupos para análisis

1. *Población de análisis por intención de tratar (ITT)*: incluye a todos los pacientes que habían recibido al menos una dosis de la medicación experimental y acudieron a la 2ª visita.

2. *Población de análisis por protocolo (PP)*: incluye todos los pacientes de la población ITT con un cumplimiento terapéutico mayor del 80%, y que no hayan violado el protocolo.

Análisis estadístico

El análisis estadístico consistió en la comparación de los resultados del tratamiento en relación a la presencia o ausencia de infección por *H. pylori* con valoración subsiguiente de la edad, sexo, índice de masa corporal, consumo de tabaco, alcohol, café o té y antigüedad de la enfermedad. Con la finalidad de determinar el tipo de prueba estadística a utilizar (paramétrica o no paramétrica) en el análisis, se realizó la prueba de bondad de ajuste a una distribución normal de Kolmogorov-Smirnov y la prueba de homogeneidad de varianzas de Bartlett o la de Cochran, escogiéndose la más restrictiva.

Para las variables cuantitativas paramétricas se utilizó el análisis de la varianza para medidas repetidas asociado a la t-test para datos apareados.

Para las variables cuantitativas no paramétricas, para datos no apareados, se utilizó la prueba no paramétrica de U de Mann-Witney o su generalización (Kruskal-Wallis) cuando sea necesario. En caso de tratarse de datos apareados, se utilizó el test de Wilcoxon para medidas repetidas.

Para las variables cualitativas nominales se utilizó la prueba de Chi-cuadrado, procediendo a agrupar los datos y hacer la corrección de Yates, cuando fue necesario.

Todos los análisis se efectuaron con el programa SAS 8.1, con un nivel de significación del 5% en todos los contrastes de hipótesis previstos.

RESULTADOS

1. *Poblaciones para análisis*: las poblaciones para análisis por intención de tratar (ITT) y para análisis por protocolo (PP) estaban constituidas por 57 pacientes y 51 pacientes, respectivamente. De la población ITT se excluyeron 6 pacientes por cumplimiento del tratamiento inferior al 80% o por utilizar medicación prohibida. Los datos clínicos de estas poblaciones se recogen en la tabla II.

2. *Infección por Helicobacter pylori*: 49 pacientes de la población total (81,6%), 47 de la población ITT (82,4%) y 42 de la población PP (82,3%) presentaban infección *H. pylori*. La infección era simultánea en cuerpo y antro gástrico en 45/49 (91,8%), 43/47 (91,4%) y en 38/42 (90,4%) pacientes respectivamente. Las poblaciones con o sin infección *H. pylori* no presentaban diferencias significativas en los parámetros recogidos en la tabla II.

3. *Control de la sintomatología (variable principal)*:

—En 35 pacientes de la población ITT (61,4%) y en 34 pacientes de la población PP (66,6%) se controló de forma satisfactoria la sintomatología, presentando como máximo un episodio leve de pirosis en la última semana.

Población ITT: 27 de los 35 pacientes (77,1%) con control de la sintomatología eran *H. pylori* positivos y 8 (22,8%) negativos. Se controló la sintomatología en 27 de los 47 pacientes *H. pylori* positivos (57,4%) y 8 de los 10 pacientes *H. pylori* negativos (80%).

Población PP: 26 de los 34 pacientes (76,4%) con control de la sintomatología eran *H. pylori* positivos y 8 (23,5%) negativos. Se controló la sintomatología en 26 de los 42 pacientes *H. pylori* positivos (61,9%) y 8 de los 9 pacientes *H. pylori* negativos (88,8%).

—Cuarenta y dos pacientes de la población ITT (73,6%) y 41 de la población PP (80,3%) respondieron afirmativamente a la pregunta de la 2ª visita: ¿la medicación que recibe le controla suficientemente los síntomas de la enfermedad? Se detectaba infección *H. pylori* respectivamente en el 80,9 y 80,4% de los pacientes satisfechos con el tratamiento.

No se observaron diferencias con significación estadística en el control de la sintomatología, independientemente de su valoración, en relación a la presencia o ausencia de infección por *H. pylori*.

4. *Evolución de la sintomatología en la población ITT*:

—*Número de días con pirosis diurna e intensidad máxima*: en la primera semana de tratamiento 19 pacientes (33,3%) no presentaron pirosis y 6 (10,5%) la presentó sólo un día. Treinta y dos pacientes (56,1%) presentaron pirosis dos o más días. La intensidad era leve o ausente en 36 pacientes (63,1%). En la segunda semana de tratamiento 33 pacientes (57,8%) no presentaron pirosis y 5 (8,7%) la presentó sólo un día. Diecinueve pacientes (33,3%) presentaron pirosis dos o más días. La intensidad era leve o ausente en 48 pacientes (84,2%).

—*Número de días con pirosis nocturna e intensidad máxima*: en la primera semana de tratamiento 23 pacientes (40,3%) no presentaron pirosis y 11 (19,2%) sólo una noche. Veintitrés pacientes (40,3%) presentaron pirosis dos o más noches. La intensidad era leve o ausente en 45 pacientes (78,9%). En la segunda semana de tratamiento 38 pacientes (66,6%) no presentaron pirosis y 8 (14,0%) la presentó sólo una noche. Once pacientes (19,2%) presentaron pirosis dos o más noches. La intensidad era leve o ausente en 51 pacientes (89,4%).

5. *Evolución de la sintomatología en la población PP*:

—*Pirosis diurna*: en la primera semana de tratamiento 18 pacientes (35,2%) no presentaron pirosis y 6 (11,7%) sólo un día. Veintisiete pacientes (52,9%) presentaron pirosis dos o más días. La intensidad era leve o ausente en 34 pacientes (66,6%). En la segunda semana de tratamiento 30 pacientes (58,8%) no presentaron pirosis y 5 (9,8%) sólo un día. Dieciséis pacientes (31,3%) presentaron pirosis dos o más días. La intensidad era leve o ausente en 45 pacientes (88,2%).

—*Pirosis nocturna*: en la primera semana de tratamiento 21 pacientes (41,1%) no presentaron pirosis y 10 (19,6%) sólo una noche. Veinte pacientes (39,2%) presentaron pirosis dos o más noches. La intensidad era leve o ausente en 41 pacientes (80,3%). En la segunda semana de tratamiento 34 pacientes (66,6%) no presentaron pirosis y 8 (15,6%) sólo una noche. Nueve (17,6%) pacientes presentaron pirosis dos o más noches. La intensidad era leve o ausente en 47 pacientes (92,1%).

DISCUSIÓN

La ERGE es una enfermedad heterogénea en su patogenia y presentación clínica (1-4).

La mayoría de los pacientes con ERGE no presentan esofagitis erosiva, denominándose esta situación ERGE con endoscopia negativa o no erosiva (ERNE). Esta entidad no se considera una forma de presentación leve o inicial de la ERGE, en el extremo opuesto a la esofagitis grave o esófago de Barret, sino una forma de presentación de la ERGE con personalidad propia. La mayoría de los pacientes con ERNE se mantendrán estables con el paso de los años, no evolucionando a esofagitis erosiva. El tratamiento antisecretor es menos eficaz en la ERNE que en la esofagitis erosiva, en probable relación con una distinta influencia de factores patogénicos (34,35). La ERNE es una entidad más heterogénea desde el punto de vista patogénico que la ERGE con esofagitis. El estudio de los pacientes con ERNE mediante pHmetría muestra que en un 50-70% de los casos hay una exposición del esófago anormal al ácido y que en el 30-50% restante la exposición al ácido se puede considerar fisiológica. En estos pacientes con pirosis funcional se puede observar una relación positiva (40%) o negativa (60%) entre los episodios de pirosis y de reflujo. En el primer caso se considera la existencia de un esófago hipersensible, y en el segundo que la pirosis está desencadenada por estímulos no ácidos. Es posible que exista un subgrupo de pacientes con episodios de pirosis originados por mínimos incrementos de la exposición esofágica al ácido, incluso con pH superior a 4 (1,6). Esta situación justificaría que la respuesta al tratamiento con IBP sea menor en la ERNE que en la ERGE con esofagitis, donde es más evidente la relación con la exposición del esófago al ácido.

La relación entre la infección por *H. pylori* y la ERGE es controvertida, con datos contradictorios en la literatura. Existen datos que orientan hacia una acción protectora o beneficiosa de la infección *H. pylori*, disminuyendo el riesgo o gravedad de la ERGE. La menor prevalencia de la infección en grados más avanzados de esofagitis y las observaciones sobre el agravamiento o aparición de pirosis, tras erradicación de la infección, apoyarían esta opinión. La opinión más generalizada actualmente es que no existe una relación consistente entre la ERGE y la infección por *H. pylori*, sin poderse descartar totalmente una influencia en determinados subgrupos de pacientes (28-33).

La infección por *H. pylori* podría influir en la ERGE a través de la modificación de la secreción gástrica y en teoría, potenciar la acción de los fármacos antisecretores. Se ha considerado que la infección localizada en el antro gástrico podría favorecer la aparición de pirosis por hipergastrinemia e hipersecreción gástrica mientras que la afectación difusa del cuerpo gástrico originaría el efecto contrario. No se ha detectado la influencia de la infección en otros factores como el vaciamiento gástrico o función del esfínter esofágico inferior, estando sin aclarar si influiría en la percepción visceral del tracto digestivo (36,37).

La ERNE es una entidad muy prevalente. El objetivo del tratamiento es el control sintomatología, con la menor dosis y coste posible, que se puede valorar bien por el número de episodios de pirosis y su intensidad o por grado de satisfacción de los pacientes. En nuestro estudio valoramos la eficacia del tratamiento considerando ambos parámetros. Opinamos, como otros autores, que para considerar un tratamiento eficaz no es necesaria la ausencia absoluta de sintomatología (38,39). En nuestro estudio consideramos que el tratamiento era eficaz cuando se detectaba como máximo un episodio de pirosis leve en la última semana, sin repercusión sobre la actividad cotidiana o descanso nocturno o cuando el paciente se encontraba satisfecho con su nueva situación clínica, aspectos valorados en otros estudios. Lansoprazol a dosis de 15 mg/día se muestra, en nuestro estudio, como un tratamiento eficaz en un porcentaje apreciable de pacientes con ERNE, con o sin infección por *H. pylori*. En el 66,6% de los pacientes se controló la sintomatología, a las dos semanas del tratamiento, según criterios clínicos establecidos en protocolo, y el 80% de los pacientes consideraba que con el tratamiento se controlaba de forma satisfactoria la sintomatología de la ERNE.

A lo largo del estudio se aprecia una reducción progresiva tanto en el número de días con pirosis diurna, ausente o en un solo día en el 68,6% de los pacientes, o nocturna, ausente o en un solo día en el 82,26% de los pacientes, en la última semana del tratamiento. También se observó una reducción progresiva en el grado de intensidad de la pirosis nocturna y diurna a lo largo del tratamiento. Estos datos coinciden por los aportados por otros estudios (16,40).

El diseño del estudio incorporó el doble ciego a la ausencia o presencia de la infección *H. pylori*, no estando asignada de forma controlada la exposición a este factor de estudio. Es destacable la elevada prevalencia de la infección *H. pylori* (82%) en nuestro grupo de pacientes con ERNE, sin patología péptica gastroduodenal, y que en la mayoría de los casos la infección era simultánea en cuerpo y antro gástrico. Estas circunstancias dificultan la valoración de la influencia de la infección *H. pylori* y de su localización en la mucosa gástrica en la respuesta al tratamiento antisecretor. La prevalencia de la infección *H. pylori* observada en nuestro estudio es superior a la prevista inicialmente (aproximadamente del 50%) y similar a la observada por Boixeda y cols. en Madrid, del 74,5% en pacientes con ERGE con esofagitis y del 76,4% en pacientes controles con endoscopia normal (41).

Podemos concluir, con las limitaciones propias de un estudio piloto, que lansoprazol 15 mg/día, es un tratamiento, eficaz de la ERNE. El tratamiento con lansoprazol 15 mg sería una aceptable estrategia terapéutica inicial en la ERNE, entidad de prevalencia creciente y con elevada repercusión sobre el gasto sanitario. No hemos detectado, con la muestra de pacientes estudiada, que la infección por *H. pylori* tenga influencia en la respuesta al tratamiento.