

Cirugía laparoscópica antirreflujo vs tratamiento con esomeprazol en enfermedad por reflujo gastroesofágico crónico

Patricia Olivares O.¹, Hugo Monrroy B.² y Alberto Espino E.²

Laparoscopic antireflux surgery vs esomeprazole therapy in patients with chronic GERD

Pregunta clínica

En enfermedad por reflujo gastroesofágico, ¿cuál tratamiento es superior entre terapia médica con esomeprazol y cirugía laparoscópica antirreflujo (CLAR)?

Para responder a la pregunta clínica se analiza el siguiente artículo de investigación: Laparoscopic Antireflux Surgery vs esomeprazole treatment for chronic GERD. Galmiche JP; Hatlebakk J, Attwood S, Ell C, Fiocca R, Eklund S, et al; LOTUS Trial Collaborators. JAMA 2011; 305: 1969-77¹.

Contexto

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) presenta una alta prevalencia en la población mundial, siendo causa de ausencia y disminución de la productividad laboral, así como de menoscabo de la calidad de vida de los pacientes que la presentan²⁻⁴.

La presentación clínica de esta entidad puede ser muy variada y va desde las manifestaciones clásicas de regurgitación y pirosis hasta manifestaciones extra-intestinales e incluso lesiones pre-malignas asintomáticas. El tratamiento de esta condición sufrió un vuelco con la incorporación de los inhibidores de la bomba de protones en la década del 80. Desde entonces son considerados el tratamiento estándar. Debido al carácter crónico y recidivante de esta enfermedad, a menudo es necesario recurrir a un plan de tratamiento a largo plazo, generalmente de años de duración⁵.

En el último tiempo se ha cuestionado el uso prolongado de los inhibidores de la bomba de protones debido a: dudas acerca de efectos adversos graves no pesquisados en los estudios de seguridad con menor tiempo de seguimiento⁶, el hecho de que en alguna proporción de los pacientes el síntoma de regurgitación se mantiene⁷ y al perfeccionamiento de técnicas quirúrgicas en el tratamiento de la ERGE que podrían evitar el consumo crónico de medicamentos⁸. A lo anterior se suma que los estudios de costo-efectividad

realizados en la literatura anglosajona han reportado costos semejantes de ambas terapias⁹.

Se ha estudiado en trabajos controlados técnicas de cirugía antirreflujo abierta vs de cirugía antirreflujo laparoscópica (CLAR)¹⁰, así como terapia médica vs. cirugía antirreflujo abierta¹¹, sin embargo, existe evidencia limitada de estudios con bajo número de pacientes y seguimientos a corto plazo, comparando terapia médica no optimizada vs. CLAR con técnicas no estandarizadas¹². Bajo este contexto se ha diseñado el estudio que analizaremos a continuación.

Métodos

Características generales

• Pacientes

El estudio incluyó pacientes entre 18 y 70 años con diagnóstico de ERGE crónico que tuvieran historia típica, endoscopia digestiva alta con evidencia de esofagitis y/o ph-metría intraesofágica alterada. A los pacientes que cumplían estas características se les sometió a un período de 3 meses de tratamiento con esomeprazol 40 mg/d (*run-in*). Aquellos pacientes que al cabo de 3 meses respondieron clínicamente a esomeprazol (ausencia de síntomas o presencia de síntomas leves que no alteran actividad cotidiana) y tuvieron esofagitis no más allá de la categoría B de la clasificación de Los Ángeles¹³, fueron incluidos en el estudio. De esta manera fueron elegidos 554 pacientes.

• Criterios de exclusión

Se excluyeron del estudio aquellos pacientes que tuviesen respuesta nula o parcial a esomeprazol (síntomas más que leves que alteran la actividad cotidiana), aquellos con contraindicación quirúrgica y los que presentaran esofagitis C o D según la Clasificación de Los Ángeles, después de tres meses de tratamiento con esomeprazol 40 mg/d.

¹Residente de Medicina Interna. Hospital Sótero del Río. Santiago, Chile.

²Departamento de Gastroenterología, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

Los autores no reconocen ningún conflicto de intereses.

Recibido: 19 de diciembre de 2011

Aceptado: 10 de febrero de 2012

Correspondencia a:

Hugo Monrroy Bravo
Depto. de Gastroenterología,
Facultad de Medicina,
Pontificia Universidad Católica de Chile.
Marcoleta 367,
Santiago, Chile.
Tel: +56 2 354 3820
E-mail: hmonrroy@gmail.com

Medicina Basada en Evidencia en Gastroenterología

- **Grupo de comparación**
Pacientes tratados con esomeprazol que cumplieron criterios de inclusión. Durante el estudio se tituló la dosis para optimizar la terapia iniciando con 20 mg/d, aumentando a 40 mg/d por ocho semanas y luego a 20 mg cada 12 horas por ocho semanas en caso de control incompleto de regurgitación y/o pirosis.
- **Intervención**
Cirugía laparoscópica antirreflujo, CLAR (cirugía de Nissen laparoscópica) estandarizada realizada por cirujanos expertos en centros Universitarios Europeos.
- **Resultados:**
 - **Outcome primario:** se definió como falla de tratamiento la persistencia de la sintomatología clínica de la ERGE durante los 5 años de seguimiento. Para el grupo tratado con esomeprazol, esta falla se definió como persistencia de los síntomas a pesar de la optimización del tratamiento con dosis escaladas. Para el grupo CLAR la falla a tratamiento fue definida como persistencia postoperatoria de síntomas que requirió iniciar drogas supresoras de ácido; muerte perioperatoria; muerte postoperatoria dentro de los 30 días de la cirugía; disfagia postoperatoria que requirió tratamiento; o cualquier otro requerimiento de intervención para control de síntomas.
 - **Outcomes secundarios:** presencia de síntomas abdominales (disfagia, flatulencia, distensión abdominal), así como la gravedad de estos síntomas. También se evaluó presencia de metaplasia intestinal esofágica y tiempo con $\text{pH} > 4$ en la pH-metría intraesofágica.
- Grupos similares en relación a variables conocidas: sí
- Ciego: no
- Placebo: no
- Escenario: 11 centros médicos universitarios europeos
- Pacientes que completaron el seguimiento: 62,5% de seguimiento en el grupo cirugía (73% de los operados), 72% grupo esomeprazol.
- Tipo de análisis de resultados: por intención de tratar. Análisis de peor y mejor escenario.
- Período de seguimiento: 5 años.
- Interrumpido precozmente por beneficio: no.

Resultados

En la Tabla 1 se resumen los principales resultados. En cuanto al *outcome* primario, el 8% de los pacientes en el grupo esomeprazol tuvo falla de terapia, comparado con 15% en el grupo cirugía ($p = 0,048$). En los *outcomes* secundarios hubo mayor frecuencia de síntomas gastrointestinales en el grupo cirugía (11% de disfagia en grupo de cirugía vs 5% en grupo esomeprazol con un $p < 0,001$), distensión abdominal (40% en el grupo cirugía vs 28% grupo esomeprazol con $p < 0,001$) y flatulencia (57% en el grupo cirugía vs 40% en el grupo esomeprazol con un $p < 0,001$). Mientras que la frecuencia de regurgitación fue mayor en el grupo esomeprazol (2% cirugía vs 13% esomeprazol con un $p < 0,001$). No hubo diferencias en la severidad de la regurgitación, dolor epigástrico, diarrea y frecuencia de metaplasia en endoscopia digestiva alta. En cuanto al porcentaje en el cual el pH esofágico estuvo bajo de 4, en el grupo cirugía éste varió de 11,4% a 12,4% y en el grupo esomeprazol de 12,1% a 62,1%. Por último, en la evaluación de calidad de vida ambos grupos mejoraron sus índices hasta niveles similares a la población general.

Para una mejor observación de la magnitud del efecto de la terapia, se calculó el número necesario para tratar (NNT) para éxito de terapia (*outcome*

Evaluación de validez interna

- Diseño: estudio clínico randomizado, prospectivo, multicéntrico, abierto.
- Secuencia de aleatorización: en bloque.

Tabla 1

Outcomes	Tasa de eventos grupo CLAR	Tasa de eventos grupo esomeprazol	Riesgo relativo (RR)	Reducción de riesgo relativo (RRR)	Reducción de riesgo absoluto (RRA)
Primario	13%	7%	1,86	-86%	-6%
Síntomas de regurgitación	2%	13%	0,16	84%	11%
Disfagia	11%	5%	2,2	-123%	-6%

Outcome primario: falla de control síntomas de reflujo gastroesofágico. CLAR: cirugía laparoscópica antirreflujo. RR: riesgo relativo. RRA: reducción riesgo absoluto. RRR: reducción del riesgo relativo.

primario expresado a la inversa) en el grupo CLAR que resultó ser de 14. Así mismo se observó que el NNT para “control de síntomas de regurgitación” en esta misma terapia era de 9. Debido a lo llamativo de los efectos negativos gastrointestinales para el grupo CLAR se calculó el número necesario para dañar (NNH) de esta terapia en el síntoma más preponderante, numéricamente hablando, que fue el de disfagia, alcanzando en este aspecto un NNH de 20.

Comentarios

Riesgo de sesgo

Los elementos del diseño del estudio en los que podría radicar riesgo de sesgo son la falta de descripción de ocultamiento de la secuencia de randomización, sumado a la relación de los investigadores con la empresa farmacéutica.

Resultados

Respecto al *outcome* primario, el uso de esomeprazol resultó ser superior a la cirugía laparoscópica en el tratamiento del reflujo gastroesofágico que responde a esomeprazol y con evidencia de esofagitis o pH-metría intraesofágica alterada, si se utiliza un valor $p < 0,05$ para demostrar diferencias estadísticamente significativas. No obstante, los autores del trabajo concluyen que no hay diferencias entre ambas terapias, dado el marco estadístico determinado previamente al inicio del estudio, requiriendo más de 8 puntos porcentuales para alcanzar significancia estadística, resultado que no se logró en este estudio. Sin embargo, cabe destacar que es el estudio con número de pacientes reclutados más grande realizado hasta ahora y con seguimiento a más largo plazo, datos que deben ser tomados en cuenta a la hora de decidir utilizar la información que provee.

Respecto a los *outcomes* secundarios, es llamativa la gran frecuencia de síntomas digestivos observados en el grupo CLAR, sobre todo al recordar que, según el reporte de los autores, las técnicas quirúrgicas de los 11 centros participantes fueron estandarizadas (estudio publicado en el año 2008 por el mismo grupo, citado en este trabajo¹⁴). En cuanto a la terapia

médica se observa una mayor tasa de regurgitación, sin embargo, el cese de este síntoma no es un objetivo a alcanzar en la terapia con inhibidores de la bomba de protones.

Aplicabilidad externa

Según este estudio no habría diferencia estadísticamente significativa entre terapia médica y quirúrgica a largo plazo en el tratamiento del reflujo gastroesofágico en pacientes respondedores a inhibidores de bomba de protones. El tratamiento quirúrgico tiene riesgo de adicionar síntomas gastrointestinales previamente ausentes en el paciente tratado, aun en este estudio en el cual se estandarizaron las técnicas quirúrgicas de los distintos centros y en el que se asume un buen nivel en la técnica operatoria. Por otro lado, el síntoma de regurgitación no es eliminado por el tratamiento médico, que además, implica un largo tiempo de consumo de inhibidores de bomba de protones, con un discutible aumento del riesgo de fracturas e infecciones según estudios publicados recientemente. Por lo tanto, es importante identificar con claridad el tipo de paciente que podría beneficiarse de uno u otro tratamiento, que en el caso de la terapia quirúrgica podrían ser pacientes jóvenes con esofagitis documentada, que requerirán mucho tiempo de uso de medicamentos para controlar sus síntomas.

Conclusiones

El estudio randomizado controlado analizado es el más grande hasta la fecha. A pesar de los detalles metodológicos antes comentados, permite obtener importante conclusiones. Queda patente la observación, ya conocida en la literatura, respecto de la alta eficacia clínica de la terapia médica estándar así como los métodos quirúrgicos actualmente disponibles, ambos en seguimientos prolongados como el presente: de 5 años y con perfil de seguridad aceptable y comparable.

En cuanto al control sintomático, la terapia médica no controla con la misma eficacia el síntoma de regurgitación, mientras que la CLAR puede dar pie a la aparición de síntomas digestivos distintos a los atribuibles al ERGE, información a considerar a la hora de plantear cirugía.

Referencias

- 1.- Galmiche JP; Hatlebakk J, Attwood S, Ell C, Fiocca R, Eklund S, et al; LOTUS Trial Collaborators. JAMA 2011; 305: 1969-77.
- 2.- Camilleri M, Dubois D, Coulie B, Jones M, Kahrilas PJ, Rentz AM, et al. Prevalence and socioeconomic impact of upper gastrointestinal disorders in the United States: results of the US Upper Gastrointestinal Study. Clin Gastroenterol Hepatol 2005; 3: 543-52.
- 3.- Wahlqvist P, Reilly MC, Barkun A. Systematic review: the impact of gastroesophageal reflux disease on work productivity. Aliment Pharmacol Ther 2006; 24: 259-72.
- 4.- Kulig M, Leodolter A, Vieth M, Schulte E, Jaspersen D, Labenz J, et al. Quality of life in relation to symptoms in patients with gastroesophageal reflux disease-an analysis based on the ProGERD

Medicina Basada en Evidencia en Gastroenterología

- initiative. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 767-76.
- 5.- McQuaid KR, Laine L. Early heartburn relief with proton pump inhibitors: a systematic review and metaanalysis of clinical trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 553-63.
 - 6.- Lodato F, Azzaroli F, Turco L, Mazzella N, Buonfiglioli F, Zoli M, et al. Adverse effects of proton pump inhibitors. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010; 24: 193-201.
 - 7.- Miner P Jr, Katz PO, Chen Y, Sostek M. Gastric acid control with esomeprazole, lansoprazole, omeprazole, pantoprazole, and rabeprazole: a 5-way crossover study. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2616- 20.
 - 8.- Anvari M, Allen C, Borm A. Laparoscopic Nissen fundoplication is a satisfactory alternative to longterm omeprazole therapy. *Br J Surg* 1995; 82: 938-42.
 - 9.- Spechler SJ, Lee E, Ahnen D, Goyal RK, Hirano I, Ramírez F, et al. Long-term outcome of medical and surgical therapies for gastroesophageal reflux disease: follow-up of a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 85: 2331-8.
 - 10.- Peters MJ, Mukhtar A, Yunus RM, Khan S, Pappalardo J, Memon B, et al. Metaanalysis of randomized clinical trials comparing open and laparoscopic anti-reflux surgery. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1548-61.
 - 11.- Lundell L, Miettinen P, Myrvold HE, Hatlebakk JG, Wallin L, Engström C, et al; Nordic GERD Study Group. Comparison of outcomes 12 years after antireflux surgery or omeprazole maintenance therapy for reflux esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 1292-8, quiz 1260.
 - 12.- Grant AM, Wileman SM, Ramsay CR, Mowat NA, Krukowski ZH, Heading RC, et al; REFLUX Trial Group. Minimal access surgery compared with medical management for chronic gastroesophageal reflux disease: UK collaborative randomized trial. *BMJ* 2008; 15: 337: a 2664.
 - 13.- Lundell LR, Dent J, Bennett JR, Blum AL, Armstrong D, Galmiche JP, et al. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut* 1999; 45: 172-80.
 - 14.- Attwood SE, Lundell L, Ell C, Galmiche JP, Hatlebakk J, Fiocca R, et al; LOTUS Trial Group. Standardization of surgical technique in antireflux surgery: the LOTUS trial experience. *World J Surg* 2008; 32: 995-8.