

Uso de baclofeno en el tratamiento del síndrome de rumiación, un estudio randomizado, doble ciego, controlado y cruzado

Franco Latorre M.¹, Rodrigo Arias Z.¹, Andrés Soffia P.¹, Pauline Böhm G.¹, Luis Antonio Díaz P.² y Hugo Monrroy B.²

A randomized double-blind, placebo-controlled, cross-over study using baclofen in the treatment of rumination syndrome

¹Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.
²Departamento de Gastroenterología, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

Pregunta clínica

En pacientes con sospecha clínica de síndrome de rumiación (SR) y/o eructos supra-gástricos (ESG), ¿es efectivo el uso de baclofeno como medida terapéutica?

Para responder esta pregunta se revisará el siguiente artículo: Pauwels A, Broers C, Van Houtte B, Rommel N, Vanuytsel T, Tack J. A Randomized Double-blind, Placebo-Controlled, Cross-Over Study Using Baclofen in the Treatment of Rumination Syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2018;113:97-104¹.

Contexto

El SR es un trastorno gastrointestinal funcional caracterizado por la regurgitación postprandial repetitiva y sin esfuerzo de alimentos recientemente ingeridos². En general, los episodios se presentan 10 a 15 minutos postprandiales y no se ven precedidos por náuseas o arcadas ni se acompañan de pirosis o dolor abdominal. Si bien este síndrome ha sido históricamente asociado a niños y personas con algún tipo de discapacidad mental, hoy en día se reconoce su presentación en adultos previamente sanos. En adultos se observa una prevalencia de 0,9%, la que puede alcanzar hasta 8% en poblaciones especiales (fibromialgia, trastornos alimentarios, entre otros)³. Fisiopatológicamente, se caracteriza por el flujo retrógrado del contenido gástrico previamente ingerido secundario a una contracción voluntaria, pero no intencional, de los músculos abdominales. Cuando este aumento en la presión intra-gástrica (PIG) supera la presión del esfínter esofágico inferior (EEI), el contenido gástrico puede refluir libremente³.

Los eructos supra-gástricos ocurren cuando existe ingreso de aire a la cavidad esofágica, precedido por la relajación del esfínter esofágico superior (EES)

y condicionado por una disminución en la presión intra-torácica, seguido por una expulsión del flujo retrógrado de aire que se produce de forma inmediata^{2,4,5}. Estos episodios constituyen un trastorno cuando su presentación resulta molesta o excesivamente frecuente⁶.

Ambas entidades clínicas pueden presentarse de forma aislada o concomitante a otros trastornos gastroenterológicos (por ejemplo, enfermedad por reflujo gastro-esofágico, dispepsia funcional), pudiendo caracterizarse y diferenciarse entre sí mediante el uso de impedancia-manometría de alta resolución (IMAR)². Tanto el SR como los ESG afectan considerablemente la calidad de vida de los pacientes y cuentan con limitadas opciones efectivas de tratamiento^{3,4}. Entre las alternativas más utilizadas encontramos los cambios en estilo de vida, el uso de inhibidores de bomba de protones (IBP) y los ejercicios diafrámicos de respiración con *biofeedback*. Este último tratamiento es considerado de primera línea con una efectividad de hasta 74%; sin embargo, no está ampliamente disponible⁷.

El baclofeno corresponde a un agonista de GABA capaz de reducir el número de relajaciones transitorias del EEI (RTEEI) y aumentar el tono del EEI. Estudios recientes han demostrado que sería capaz de disminuir el número de síntomas y eventos registrados en IMAR en pacientes con SR y ESG⁸⁻¹⁰. En este contexto, la presente revisión pretende analizar un estudio que comparó la efectividad de baclofeno contra placebo en el tratamiento de SR y ESG.

Métodos

Características generales

Pacientes: Se incluyeron pacientes del Hospital Universitario de Gasthuisberg (Leuven, Bélgica) con sospecha clínica de SR y/o ESG según los criterios

Correspondencia a:
Dr. Hugo Monrroy Bravo
Departamento de Gastroenterología
Pontificia Universidad Católica de Chile
Marcoleta 367, Santiago, Chile.
Teléfono: +56 2 26397780
hmonrroy@med.puc.cl

Roma IV^{2,11}. Los criterios de inclusión y exclusión están expuestos en Tabla 1. Se incluyeron inicialmente 21 pacientes, de los cuales, uno debió excluirse posteriormente del análisis estadístico por problemas con la recolección de datos. Previo a la inclusión en el estudio, todos los pacientes habían recibido tratamiento empírico con IBP sin lograr la resolución completa de sus síntomas. Ninguno de ellos recibió *biofeedback*.

Intervención

Los pacientes fueron aleatorizados en un grupo de intervención y otro de control, a los que se les administró baclofeno o placebo, respectivamente. La intervención correspondió a baclofeno 5 mg cada 8 h vía oral durante la primera semana y 10 mg cada 8 h durante la segunda semana. Tras alcanzar dos semanas de tratamiento se les realizó una IMAR en ayuno y postprandial, registrando la aparición de regurgitación y/o eructos durante la realización de distintas maniobras. Luego de un período de lavado de una semana, los pacientes fueron asignados al grupo de tratamiento opuesto y, una vez completadas dos semanas de tratamiento, se les realizó una nueva IMAR. Los efectos adversos fueron registrados a lo largo de todo el estudio. Además, al finalizar cada período de estudio se les solicitó a los pacientes que respondieran un cuestionario de evaluación general del tratamiento (OTE) en una escala que va del -3 (síntomas se volvieron insoportables) al +3 (síntomas se resolvieron).

Resultado (outcome): El *outcome* primario fue el número de síntomas de regurgitación y/o eructos según el reporte de los pacientes y el OTE. Como *outcome* secundario se evaluaron los eventos detectados por la IMAR, clasificados por un experto como eventos de regurgitación, rumiación, eructos supragástricos y eructos gástricos. Se registró también la presión del EEI, las RTEEI y las contracciones del cuerpo esofágico. Los eventos adversos fueron registrados a lo largo de todo el estudio.

Evaluación de la validez interna

Diseño: Estudio clínico controlado, en un centro, prospectivo, aleatorizado y cruzado. Se realizó análisis de poder estadístico de 80%, con significancia de 0,05 y tamaño del efecto de 0,585.

Aleatorización: Los pacientes fueron aleatorizados a recibir baclofeno o placebo, según lo designado en las dos ramas del estudio. Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización dado que esta fue generada de forma independiente por los servicios farmacéuticos del hospital.

Grupo de estudio: No se menciona si la muestra fue balanceada en relación a características demográ-

ficas o clínicas. Tampoco se dispone de la información necesaria para realizar dicho análisis.

Ciego: Los pacientes, investigadores y el analista de los trazados de IMAR fueron ciegos.

Seguimiento: De un total de 21 pacientes enrolados inicialmente, que cumplían los criterios de inclusión, se perdió el seguimiento de 1 paciente debido a problemas con el registro, lo que representa el 9% del grupo de intervención y 5% del total de pacientes. No obstante, el número total de pacientes incluidos (20) fue igual al número estimado en el análisis de poder estadístico.

Escenario: Desarrollado en la clínica ambulatoria del Hospital Universitario de Gasthuisberg (*Leuven, Bélgica*).

Tipo de análisis: Por intención de tratar (ITT) a las 2 y 5 semanas.

Tiempo de seguimiento: Seguimiento de 5 semanas.

Interrupción precoz por beneficio: No hubo.

Resultados principales

Se aleatorizaron 21 pacientes, con una edad media de 42 años (rango 18-61), la mayoría mujeres (13/21). Al momento de consultar, 16 de ellos presentaban regurgitación y 5 eructos como síntoma predominante. Tanto el número de episodios de regurgitación referidos por el paciente como el de episodios de rumiación y reflujo detectados por IMAR fueron significativamente menores con el uso de baclofeno (Tablas 2 y 3). El número de episodios de ESG detectados por IMAR fue similar en ambos grupos. El número de episodios de esfuerzo fue similar en ambos brazos, pero la relación episodios de rumiación/esfuerzo fue significativamente menor en el grupo recibiendo baclofeno. La OTE fue superior luego del período de baclofeno *versus* placebo. Adicionalmente, las Tablas 2 y 3 resumen otros hallazgos observados en la IMAR.

Entre los efectos adversos en el grupo baclofeno, 3 pacientes reportaron somnolencia, 2 mareos y 2 parestesia acral, todos leves, autolimitados y de no más de 2 días de duración. No se reportaron efectos adversos en el grupo control.

Tabla 1. Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Sospecha clínica de SE	> 75 años
Sospecha clínica de ESG	Historia de cirugía torácica o abdominal alta Tratamiento previo con baclofeno

SE: síndrome de rumiación. ESG: eructos supragástricos.

Medicina Basada en la evidencia en Gastroenterología

Tabla 2. Comparación de los *outcomes* primarios en grupo baclofeno versus grupo placebo

<i>Outcome</i> primario		Grupo baclofeno (n = 20)	Grupo placebo (n = 20)	Valor p
Síntomas	Mediana de número de eventos marcados como regurgitación	4 (0-14)	6 (0-19)	0,04
	Mediana de número de eventos marcados como ESG	2 (0-30)	5 (0-28)	NS
OTE	Puntaje promedio	1 (0-2)	0 (-1-1)	0,03
	Mejoría en puntaje	63%	26%	< 0,0001

ESG: Eructos supragástricos. OTE: Cuestionario de evaluación general del tratamiento. NS: Diferencia no significativa.

Tabla 3. Comparación de los *outcomes* secundarios en grupo baclofeno versus grupo placebo

<i>Outcome</i> secundarios		Grupo baclofeno (n = 20)	Grupo placebo (n = 20)	Valor p
Eventos de flujo	Promedio de eventos de regurgitación	15 (8-45)	20 (13-86)	0,02
	Promedio de eventos de ESG	38 (8-45)	22 (2-126)	NS
	Promedio de episodios de rumiación	8 (3-11)	13 (8-22)	0,004
	Promedio de episodios de reflujo	3 (0-6)	4 (1-9)	0,03
Presión del EEI, RTEEI y peristalsis esofágica	Promedio de presión postprandial del EEI (mmHg)	17,79 (12,72-22,68)	13,06 (7,16-16,91)	0,0002
	Promedio de RTEEI postprandiales	4 (1-8)	7 (3-12)	NS
	Promedio de episodios de esfuerzo	33 (22-71)	30 (22-49)	NS
	Promedio de proporción rumiación/esfuerzo	0,16 (0,06-0,35)	0,43 (0,33-0,54)	0,0012
	Promedio de presión de relajación (mmHg)	13 (7-16)	6 (5-13)	0,0031
Eventos adversos		7	0	-

EEI: Esfínter esofágico inferior. RTEEI: Relajación transitoria del esfínter esofágico inferior. ESG: Eructos supragástricos. NS: Diferencia no significativa.

Comentarios

General

El presente estudio pretende establecer la efectividad del uso de baclofeno como terapia en SR y ESG. Esto se justifica ante la escasez de alternativas terapéuticas disponibles en la actualidad para dichas patologías que cuenten con el respaldo de evidencia científica.

Riesgo de sesgo

El diseño metodológico fue el adecuado para los objetivos del estudio. El estudio analizado tiene bajo riesgo de sesgo, ya que fue doble ciego, aleatorizado y hubo ocultamiento de la secuencia de aleatorización. No hubo detención precoz y el análisis fue realizado por intención de tratar. Aunque se desconoce si existieron diferencias significativas en las variables clínico-demográficas entre los distintos grupos, esto pierde importancia en el contexto de un estudio cruzado. Dado que la rumiación gástrica ya cuenta con

el *biofeedback* (efectividad hasta en 74% de los pacientes), consideramos que el haber comparado contra placebo (y no contra *biofeedback*) impide estimar la utilidad clínica real de la intervención. Otra limitación destacable está dada porque el tamaño muestral fue pequeño, por lo que no se puede descartar por completo un error tipo II, lo que podría limitar los resultados y las posibles conclusiones¹².

Relevancia de los datos

Los datos resultan relevantes, ya que entregan evidencia sobre una alternativa terapéutica nueva en el manejo del SR.

Validez externa

Los criterios de inclusión y exclusión seleccionaron adecuadamente una población de pacientes que representa al grupo susceptible de requerir este tratamiento. Respecto al baclofeno, cabe destacar que los efectos adversos reportados fueron escasos, leves y autolimitados, además de ser una droga moderadamente asequible en términos de disponibilidad y acceso económico.

mico. Sin embargo, el estudio no evaluó dirigidamente el efecto dosis dependiente (5 mg *versus* 10 mg cada 8 h, por ejemplo) ni los efectos a largo plazo del uso de este fármaco. Estos últimos debieran evaluarse en un nuevo estudio diseñado para constatar su seguridad y efectos a lo largo del tiempo. En este contexto, el baclofeno pareciera ser una alternativa razonable y segura en el manejo de pacientes con SR. Dado que el *biofeedback* ya es considerado un tratamiento de primera línea para el SR, será interesante evaluar a futuro la utilidad del uso concomitante de los ejercicios de respiración, *biofeedback* y baclofeno. Cabe recordar que este estudio no demuestra un efecto significativo en pacientes con ESG, por lo que hacen falta aún más estudios para determinar su rol en el manejo de dicha patología o, en su defecto, evaluar nuevos fármacos que puedan ser efectivos en su tratamiento.

Conclusiones

El baclofeno constituye una alternativa con eficacia y seguridad a corto plazo razonables en el alivio de los síntomas y eventos registrados mediante IMAR del síndrome de rumiación, probablemente debido a su efecto a nivel del EEI. Sin embargo, su uso debe ser considerado luego de intentar tratamiento con cambios en el estilo de vida, ejercicios de respiración, *biofeedback* e inhibidores de bomba de protones. Además, se debe utilizar de forma cautelosa mientras no haya más estudios que apoyen su eficacia y perfil de seguridad, especialmente a largo plazo. Por otro lado, el baclofeno no es efectivo en el tratamiento de los ESG, probablemente dado que su mecanismo no guarda necesariamente relación con la fisiopatología de este trastorno.

Referencias

- 1.- Pauwels A, Broers C, Van Houtte B, Rommel N, Vanuytsel T, Tack J. A Randomized Double-Blind, Placebo-Controlled, Cross-Over Study Using Baclofen in the Treatment of Rumination Syndrome. *Am J Gastroenterol* 2018;113:97-104.
- 2.- Stanghellini V, Chan FK, Hasler WL, Malagelada JR, Suzuki H, Tack J, et al. Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology* 2016;150:1380-92.
- 3.- Halland M, Pandolfino J, Barba E. Diagnosis and Treatment of Rumination Syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16:1549-55.
- 4.- Bredenoord AJ. Excessive belching and aerophagia: two different disorders. *Dis Esophagus* 2010;23:347-52.
- 5.- Hemmink GJ, Ten Cate L, Bredenoord AJ, Timmer R, Weusten BL, Smout AJ. Speech therapy in patients with excessive supragastric belching-a pilot study. *Neurogastroenterol Motil* 2010;22:24-8, e2-3.
- 6.- Sun X, Ke M, Wang Z. Clinical features and pathophysiology of belching disorders. *Int J Clin Exp Med* 2015;8:21906-14.
- 7.- Barba E, Accarino A, Soldevilla A, Malagelada JR, Azpiroz F. Randomized, Placebo-Controlled Trial of Biofeedback for the Treatment of Rumination. *Am J Gastroenterol* 2016;111:1007-13.
- 8.- Koek GH, Sifrim D, Lerut T, Janssens J, Tack J. Effect of the GABA(B) agonist baclofen in patients with symptoms and duodeno-gastro-oesophageal reflux refractory to proton pump inhibitors. *Gut* 2003;52:1397-402.
- 9.- Blondeau K, Boecxstaens V, Rommel N, Farre R, Depeyter S, Holvoet L, et al. Baclofen improves symptoms and reduces postprandial flow events in patients with rumination and supragastric belching. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:379-84.
- 10.- Jaeschke R, Singer J, Guyatt GH. Measurement of health status. Ascertain the minimal clinically important difference. *Control Clin Trials* 1989;10:407-15.
- 11.- Sebastián Domingo JJ. The new Rome criteria (IV) of functional digestive disorders in clinical practice. *Med Clin (Barc)* 2017;148:464-8.
- 12.- García-García JA, Reding-Bernal A, López-Alvarenga JC. Cálculo del tamaño de la muestra en investigación en educación médica. *Inv Ed Med* 2013;2:217-24.