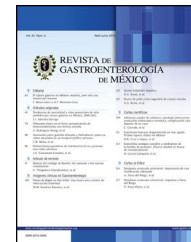




# REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

[www.elsevier.es/rgmx](http://www.elsevier.es/rgmx)



## ARTÍCULO ORIGINAL

# Recurrencia sintomática relacionada con la enfermedad por reflujo gastroesofágico en pacientes que descontinúan los inhibidores de la bomba de protones durante el estudio inalámbrico de monitorización de pH esofágico Bravo®<sup>☆</sup>



R. Schey\*, S.P. Alla, D. Midani y H.P. Parkman

Sección de Gastroenterología, Departamento de Medicina, Escuela de Medicina de la Universidad de Temple, Filadelfia, PA, Estados Unidos

Recibido el 1 de septiembre de 2016; aceptado el 15 de diciembre de 2016  
Disponible en Internet el 3 de abril de 2017

### PALABRAS CLAVE

Enfermedad por reflujo gastroesofágico;  
Descontinuación de inhibidor de la boma de protones;  
Monitorización de pH Bravo®;  
Síntomas

### Resumen

**Antecedentes:** Los pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) son tratados con inhibidores de la bomba de protones (IBP). Aquellos que no logran el alivio de los síntomas, o los no respondedores, usualmente son sometidos a la monitorización de pH esofágico, habiendo suspendido los IBP, para así confirmar la presencia de la ERGE.

**Objetivos:** Valorar la eficacia de la prueba con IBP invertida en la evaluación de la presencia de ERGE o sus tasas de recurrencia, así como la identificación de una correlación entre las tasas de recurrencia de los síntomas y la gravedad de la ERGE determinada por pruebas de monitorización de pH esofágico Bravo® de 48 h de duración.

**Métodos:** Un total final de 205 pacientes sometidos a las pruebas de monitorización de pH esofágico Bravo® de 48 h de duración fueron incluidos retrospectivamente. Los pacientes descontinuaron el uso de los IBP por al menos 7 días previo a la prueba y completaron cuestionarios sintomáticos durante los 2 días de la prueba. La prueba Bravo® se consideró positiva si el porcentaje de tiempo con pH esofágico < 4 era > 4.4%.

**Resultados:** Un total de 363 pacientes se sometieron a la prueba Bravo® de 48 h, y de esos pacientes, 205 fueron elegibles para el estudio. Noventa y dos pacientes reportaron síntomas de estar «igual/mejor» y 113 de estar «peor» después de la suspensión de IBP. De los 92 pacientes con mejoría de síntomas, 44 (48%) tenían reflujo ácido durante la prueba Bravo® documentado,

<sup>☆</sup> Véase contenido relacionado en DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rgmx.2017.07.002>, Coss-Adame E. Recurrencia sintomática al descontinuar inhibidores de la bomba de protones durante la monitorización inalámbrica del pH esofágico Bravo® en pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico. Rev Gastroenterol Méx. 2017;82:275-6.

\* Autor para correspondencia. Gastroenterology Section, Parkinson Pavilion 8th floor, Temple University School of Medicine, 3401 North Broad Street, Philadelphia, PA 19140, Estados Unidos. Teléfono: 215-707-9900; fax: +215 707 2684.

Correo electrónico: [ron.schey@tuhs.temple.edu](mailto:ron.schey@tuhs.temple.edu) (R. Schey).

comparado con 65 de 113 (58%) pacientes con empeoramiento de síntomas que también se refirieron tener reflujo ácido. De los 109 pacientes en los cuales se confirmó la ERGE con la monitorización de pH, 65 (59.6%) reportaron un empeoramiento sintomático, comparado con 48 de 96 (50.0%) pacientes sin ERGE ( $p=0.043$ ). Los síntomas principales declarados como empeorados incluyeron acidez, dolor de pecho, regurgitación, náuseas y eructación ( $p < 0.05$ ). De los 205 pacientes, 103 no tomaron los IBP por 7 días. Setenta y dos de ellos (68.9%) reportaron un empeoramiento de síntomas, comparados con 40 de los 102 (41.2%) pacientes que no tomaron IBP por  $> 7$  días ( $p=0.042$ ).

**Conclusión:** La exacerbación sintomática seguida de la suspensión de los IBP de por al menos 7 días correlacionó con la severidad de reflujo ácido evaluado por la prueba Bravo<sup>®</sup>. Los pacientes que no tomaron IBP por 7 días presentaban mayor probabilidad de experimentar empeoramiento de síntomas comparados con aquellos que no tomaron los IBP por más de 7 días. Estos hallazgos indican que cuando los IBP son suspendidos por 7 días o menos previo a la prueba Bravo<sup>®</sup>, el empeoramiento agudo de los síntomas gastrointestinales superiores, debido a la discontinuación abrupta de la terapia, puede influir los resultados de la prueba Bravo<sup>®</sup>. La etiología de esto puede estar relacionada con la hipersecreción ácida de rebote y requiere ser elucidada aún más en estudios a futuro.

© 2017 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## KEYWORDS

Gastroesophageal reflux disease;  
Proton pump inhibitor discontinuation;  
Bravo<sup>®</sup> pH monitoring;  
Symptoms

## Gastroesophageal reflux disease-related symptom recurrence in patients discontinuing proton pump inhibitors for Bravo<sup>®</sup> wireless esophageal pH monitoring study

### Abstract

**Background:** Patients with gastroesophageal reflux disease (GERD) are treated with proton pump inhibitors (PPIs). Those that do not achieve symptom relief, or non-responders, usually undergo esophageal pH monitoring off PPIs in order to confirm the presence of GERD.

**Aims:** To assess the efficacy of the reverse-PPI trial in evaluating the presence of GERD or its recurrence rates, as well as to identify a correlation between the symptom recurrence rates and GERD severity determined by 48-hour Bravo<sup>®</sup> esophageal pH-monitor testing.

**Methods:** A final total of 205 patients that underwent the 48-hour Bravo<sup>®</sup> esophageal pH-monitoring study were retrospectively included. Patients discontinued PPI usage for at least 7 days prior to testing, and completed symptom questionnaires during the 2-day test. The Bravo<sup>®</sup> test was considered positive if the percentage of time with esophageal pH  $< 4$  was  $> 4.4\%$ .

**Results:** A total of 363 patients underwent 48-hour Bravo<sup>®</sup> testing and of those patients, 205 were eligible for the study. Ninety-two patients reported symptoms as being «same/better» and 113 as being «worse» after stopping PPIs. Of the 92 patients with improved symptoms, 44 (48%) had documented acid reflux during the Bravo<sup>®</sup> study, compared with 65 of 113 (58%) patients with worsening symptoms that also complained of acid reflux. Of the 109 patients found to have confirmed GERD upon pH monitoring, 65 (59.6%) reported a worsening of symptoms, compared with 48 of 96 (50.0%) patients without GERD ( $p=0.043$ ). Main symptoms stated to be worse included heartburn, chest pain, regurgitation, nausea, and belching ( $p < 0.05$ ). Of the 205 patients, 103 were off PPIs for 7 days. Seventy-two of them (68.9%) reported a worsening of symptoms, compared with 40 of the 102 (41.2%) patients that were off PPIs for  $> 7$  days ( $p=0.042$ ).

**Conclusion:** Symptom exacerbation following PPI cessation for at least 7 days correlated with acid reflux severity assessed by Bravo<sup>®</sup> testing. Patients off PPIs for 7 days had a higher likelihood of experiencing worsening symptoms, compared with those off PPIs for more than 7 days. These findings suggest that when PPIs are held for 7 days or less prior to Bravo<sup>®</sup> testing, acute worsening of upper GI symptoms due to the abrupt discontinuation of therapy may influence the Bravo<sup>®</sup> results. The etiology of this may be related to rebound acid hypersecretion and needs to be further elucidated in future studies.

© 2017 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) es uno de los trastornos gastrointestinales más comunes a nivel mundial. En los Estados Unidos y en Occidente, aproximadamente el 40% de la población general adulta presenta alguna variedad de síntomas de reflujo y aproximadamente un 20% de la población experimenta síntomas por lo menos una vez por semana<sup>1,2</sup>. El Colegio Americano de Gastroenterología respalda la terapia con inhibidores de la bomba de protones (IBP), basada en un diagnóstico presuntivo, para los pacientes que presentan los síntomas comúnmente relacionados con la ERGE, como la acidez, el dolor de pecho y la disfagia<sup>3</sup>. El plan de tratamiento más común para la ERGE se comprende de la supresión de ácido, principalmente con IBP. La mejoría de los síntomas con los IBP se utiliza como evidencia para la confirmación del diagnóstico de la ERGE. Sin embargo, se ha estimado que entre un 10 y 40% de los pacientes con ERGE son considerados no respondedores o de respuesta parcial a la dosis estándar de IBP<sup>4</sup>. Los síntomas de reflujo persistentes refractarios al tratamiento con IBP son una presentación común de ERGE en los escenarios clínicos y hospitalarios. Para evaluar aún más a estos pacientes, comúnmente se emplea un estudio de monitorización de pH, que requiere de la discontinuación de los IBP por al menos 7 días previo a la prueba.

Aunque este método es actualmente el más común para diagnosticar o descartar la ERGE, estudios han demostrado cocientes de probabilidad falsos positivos y negativos. Bjornson et al. mostraron que en un grupo aleatorio de usuarios de IBP, más del 27% de los pacientes a los cuales se les suspendieron los IBP no presentaron recurrencia sintomática. En los pacientes que discontinuaron los IBP a corto plazo prescritos para la erradicación de *Helicobacter pylori*, los síntomas también persistieron iguales y no empeoraron<sup>5,6</sup>. De manera similar, los resultados falsos negativos pueden, a su vez, llevar a un tratamiento insuficiente o diagnóstico incorrecto en pacientes con ERGE sintomáticos<sup>7</sup>. No obstante, la prueba empírica con IBP aún permanece como una manera efectiva y de bajo costo para el diagnóstico de la ERGE.

Dado que la prueba con IBP ha sido una herramienta clave de diagnóstico en el manejo de la ERGE, podría ser útil examinar si la recurrencia, el empeoramiento o la ausencia de síntomas después de cesar la terapia tienen alguna significación. Por ejemplo, la recurrencia sintomática después de la discontinuación de la terapia en un usuario crónico de IBP puede sustanciar aún más la necesidad de continuar la terapia con IBP. Asimismo, una mejoría o la ausencia de cambio en los síntomas pueden indicar que los síntomas del paciente son refractarios a la terapia con IBP. Hasta ahora, han sido pocos los estudios que evalúen la recurrencia o la no recurrencia de la ERGE después del cese de los IBP.

Nuestro objetivo fue valorar la eficacia de la prueba con IBP invertida en la determinación de la presencia o ausencia de ERGE en los pacientes que discontinuaron la terapia con IBP para someterse a las pruebas de pH, al estudiar las tasas de recurrencia sintomática. Un objetivo adicional fue el de identificar una correlación entre las tasas de recurrencia sintomática y la severidad de la ERGE determinada por la prueba de monitorización de pH esofágico Bravo<sup>®</sup> de 48 h de duración.

## Métodos

Diseñamos una revisión retrospectiva de expedientes clínicos con el propósito de examinar la recurrencia general y la caracterización de los síntomas del paciente después de la discontinuación de los IBP de por al menos una semana para la preparación de la prueba inalámbrica de la monitorización de pH esofágico Bravo<sup>®</sup> de 48 h, dentro del periodo de enero del 2012 a julio del 2014. En esencia, llevamos a cabo lo opuesto de una prueba terapéutica con IBP y lo llamamos prueba con IBP invertida, después de la cual estudiamos los cambios sintomáticos en general y sus factores influyentes.

La cohorte del estudio incluyó a 363 pacientes con ERGE referidos a nuestra clínica en el Hospital Temple University debido a la falta de respuesta sintomática a la terapia con IBP estándar durante al menos 8 semanas consecutivas. Todos los pacientes se sometieron a pruebas Bravo<sup>®</sup> de 48 h después de discontinuar el tratamiento con IBP por al menos 7 días. Los pacientes se excluyeron si presentaban cualquiera de los siguientes: un historial de requerir narcóticos u otros medicamentos para el dolor, diagnóstico previo de esófago de Barrett o estenosis péptica, o comorbilidades físicas o psiquiátricas significativas. Todos los pacientes, el día de la colocación de la sonda, completaron un cuestionario sobre sintomatología relacionada con la ERGE y el uso de IBP, así como una encuesta de valoración de pacientes con síntomas gastrointestinales (PAGI-SYM, por sus siglas en inglés) durante los 2 días de la prueba. Utilizando la encuesta PAGI-SYM, los pacientes caracterizaron su sintomatología en general como «mejor/igual» o «peor» después del cese de los IBP. Únicamente la información de los 205 pacientes que cumplieron con el criterio de elegibilidad se incluyó en nuestro análisis.

El consejo de revisión institucional en el Temple University Hospital aprobó el presente estudio y se obtuvo el consentimiento informado de todos los pacientes participantes.

### El cuestionario el día de la prueba

El día de la prueba inalámbrica de monitorización de pH esofágico Bravo<sup>®</sup> de 48 h de duración, cada paciente completó un cuestionario cubriendo los siguientes aspectos: información demográfica, historial médico y quirúrgico, síntomas principales bajo la terapia anterior con IBP, duración de los síntomas relacionados con la ERGE y la cantidad de días desde la última dosis de IBP. Esta información se utilizó en conjunto con los datos adquiridos de los registros médicos electrónicos (RME). Se obtuvo el consentimiento informado de los pacientes en cuanto al uso potencial de esta información en estudios futuros similares.

### Estudio inalámbrico de monitorización de pH esofágico Bravo<sup>®</sup> de 48 h de duración

El estudio inalámbrico de monitorización de pH esofágico Bravo<sup>®</sup> de 48 h de duración es una prueba que se realiza para la evaluación clínica de pacientes con síntomas

esofágicos. Los pacientes recibieron instrucciones estándares previo a someterse al estudio. Los pacientes participantes tenían prohibido comer o beber cualquier cosa después de la medianoche la noche antes del estudio y debían suspender cualquier agente procinético, narcóticos, sedantes y/o antiespasmódicos. Todos los pacientes se sometieron a una endoscopia alta, bajo anestesia local, con cuidado de la anestesia monitorizado. Durante la endoscopia, la cápsula Bravo® se adhirió a la pared de la mucosa esofágica 6 cm proximal a la unión gastroesofágica.

Después del procedimiento, se les dio a los pacientes un diario para registrar el horario de sus comidas, síntomas y periodos supinos, así como instrucciones detalladas en cuanto al uso apropiado del receptor de datos. Subsecuentemente, se realizó el estudio inalámbrico de monitorización de pH esofágico Bravo® de 48 h y los resultados se generaron por el software de monitorización de pH<sup>8,9</sup>.

Al término del estudio de 48 h, se descargó la información del paciente del receptor al software de análisis (Given Imaging, Yoqneam Israel). Los parámetros grabados incluían: cantidad total de episodios de reflujo ácido, cantidad de episodios > 5 min, episodio de reflujo más largo y porcentaje de tiempo con pH < 4.0. También se calculó y reportó un conjunto de datos cumulativos para ambos días. Los pacientes cuyo porcentaje de tiempo con pH < 4.0 fuera mayor que el 4.4% se clasificaron con tener reflujo ácido<sup>8,9</sup>.

## PAGI-SYM

Después del procedimiento, los pacientes completaron un cuestionario PAGI-SYM valorando sus síntomas relacionados con la ERGE. Se pidió a los pacientes que calificaran la severidad de su síntoma principal y otros síntomas relacionados con la ERGE en una escala del 0 (ninguno) al 5 (muy severo). Los síntomas relacionados con la ERGE incluyeron acidez, dolor de pecho, disfagia, regurgitación, náuseas, vómito, tos, sibilancias, eructación y ronquera. Después, se les pidió seleccionar el día en que los síntomas fueron peores: día 1, día 2 o similar en ambos días. Finalmente, se pidió a los pacientes caracterizar el cambio general de sus síntomas a partir del cese de los IBP como «igual/mejor» si los puntajes de sus síntomas principales permanecían sin cambio o

disminuían por un punto o más. A su vez, se les pidió caracterizar el cambio sintomático como «peor» si los puntajes de síntomas incrementaban por un punto o más.

## Análisis de la información

La información de los pacientes se capturó en una base de datos de Microsoft Excel y se codificaron los factores de identificación para proteger la privacidad de los pacientes. Se utilizó Microsoft Excel para registrar los datos de las cápsulas Bravo®, el cuestionario previo al estudio y la encuesta PAGI-SYM. La prueba de la t de Student se utilizó para comparar la información de los 2 grupos de pacientes: el grupo que caracterizó los síntomas en general como «igual/mejor» vs. el grupo que caracterizó los síntomas en general como «peor».

## Resultados

### Datos demográficos, sintomatología de los inhibidores de la bomba de protones, número de días del discontinuo de los inhibidores de la bomba de protones y número de pacientes inscritos en el estudio

Se clasificó a los pacientes en 2 grupos sobre la base de su caracterización de cambios sintomáticos en general después de la discontinuación de los IBP por al menos 7 días (tabla 1). En términos generales, los pacientes que reportaron sus síntomas como «igual/mejor» llevaban mayor periodo de discontinuación de los IBP que aquellos que reportaron sus síntomas como «peor» (14.4 días ± 4.3 días vs. 9.7 días ± 2.9 días,  $p \leq 0.05$ ). Como grupo, los pacientes que presentaron empeoramiento de síntomas tenían una edad promedio menor y el porcentaje de hombres era menor. La distribución de días en los cuales los pacientes sintieron que sus síntomas eran peores fue similar en ambos grupos. El porcentaje más alto fue de los pacientes que sintieron que sus síntomas fueron similares en ambos días, seguido por aquellos que sintieron que sus síntomas fueron peores en el día 2. El porcentaje menor en ambos

**Tabla 1** Datos demográficos de los pacientes

|   | Igual/mejor<br>(n = 93)<br>± SD | Peor (n = 112)<br>± SD | Valor p       |
|---|---------------------------------|------------------------|---------------|
| Edad (años)   | 49.97 ± 15.6                    | 46.58 ± 13.35          | 0.056         |
| Pacientes hombres   | 32.9%                           | 24.1%                  | NS            |
| Cantidad de días de discontinuación de IBP                                  | 14.1 ± 4.3                      | 9.7 ± 2.9              | <b>0.004*</b> |
| Pacientes que discontinuaron los IBP por > 7 días                           | 65.5%                           | 44.6%                  | NS            |
| Pacientes que experimentaron peores síntomas en el día 1                    | 22.5%                           | 23.2%                  | NS            |
| Pacientes que experimentaron peores síntomas en el día 2                    | 26.8%                           | 33.9%                  | NS            |
| Pacientes que experimentaron peores síntomas similarmente en los días 1 y 2 | 45.1%                           | 39.2%                  | NS            |

**Tabla 2** Puntajes PAGI-SYM de ambos grupos de pacientes enrolados en este estudio

|                | Igual/mejor<br>(n = 93)<br>± SD | Peor<br>(n = 112)<br>± SD | Valor p  |
|----------------|---------------------------------|---------------------------|----------|
| Acidez         | 2.4 ± 0.8                       | 3.5 ± 1.1                 | < 0.001* |
| Dolor de pecho | 1.5 ± 0.9                       | 2.1 ± 1.0                 | 0.012*   |
| Disfagia       | 1.4 ± 1.2                       | 1.7 ± 1.2                 | 0.141    |
| Regurgitación  | 1.8 ± 1.1                       | 2.3 ± 0.9                 | 0.012    |
| Náuseas        | 1.6 ± 0.7                       | 2.3 ± 1.2                 | 0.002*   |
| Vómito         | 1.1 ± 1.7                       | 1.3 ± 1.2                 | 0.309    |
| Tos            | 1.7 ± 1.6                       | 1.6 ± 1.3                 | 0.848    |
| Sibilancias    | 0.7 ± 1.5                       | 0.5 ± 1.4                 | 0.181    |
| Erucción       | 1.8 ± 0.6                       | 2.6 ± 0.7                 | 0.003*   |
| Ronquera       | 1.4 ± 1.3                       | 1.4 ± 1.5                 | 0.936    |

\* p &lt; 0.05.

**Tabla 3** Reflujo y cambio sintomático en los pacientes con discontinuación de IBP ≥ 7 días (n)

|                   | Igual/mejor | Peor | Total |
|-------------------|-------------|------|-------|
| Con reflujo ácido | 44          | 65   | 109   |
| Sin reflujo ácido | 48          | 48   | 96    |
| Total             | 92          | 113  | 205   |

grupos fue de los pacientes que sintieron que sus síntomas fueron peores en el día 1 (tabla 1).

### Puntaje PAGI-SYM

De acuerdo con la encuesta PAGI-SYM, los pacientes cuyos puntajes para síntomas empeoraron, experimentaron niveles más altos de acidez, dolor de pecho, regurgitación, náuseas y vómito ( $p \leq 0.05$ ) (tabla 2). Los puntajes sintomáticos para disfagia, vómito, tos, sibilancias y ronquera fueron estadísticamente insignificantes, y ambos grupos reportaron severidades similares (tabla 2). Por lo tanto, los pacientes con un empeoramiento sintomático en general eran más dados a experimentar una exacerbación de ciertos síntomas específicos como acidez, dolor de pecho, regurgitación, náuseas y vómito.

### Reflujo y cambio sintomático en los pacientes con discontinuación de los inhibidores de la bomba de protones por más de 7 días

La tabla 3 muestra la información recolectada de los 205 pacientes del estudio. De los 205 pacientes que se analizaron, 92 (44.9%) caracterizaron su cambio sintomático en general como «igual/mejor» y 113 (55.1%) pacientes caracterizaron sus síntomas como «peor». Todos los pacientes descontinuaron el uso de los IBP por al menos 7 días antes de completar la encuesta PAGI-SYM. De los 92 pacientes que presentaron mejoría sintomática, 44 (47.8%) reportaron reflujo ácido. De acuerdo con los estudios de monitorización de pH Bravo®, 109 (53.2%) pacientes presentaron reflujo (porcentaje pH < 4.0 mayor que 4.4%) y 96 (46.8%) pacientes no presentaron reflujo (porcentaje pH < 4.0 menor que 4.4%). Cuarenta y cuatro (40.4%) de los 109 pacientes con reflujo reportaron sus síntomas como «igual/mejor», mientras que los otros 65 (59.6%) pacientes caracterizaron sus síntomas como «peor». Asimismo, 48 (50.0%) de los 96 pacientes sin reflujo reportaron sus síntomas como «igual/mejor», mientras que los otros 48 (50%) caracterizaron sus síntomas como «peor».

### Estudio de monitorización de pH Bravo® de 48 h de duración

La información Bravo® de la tabla 4 muestra que los pacientes que presentaron un empeoramiento de síntomas después del cese de IBP tuvieron un tiempo de exposición mayor a ácido ( $8.9\% \pm 1.2\%$  vs.  $5.8\% \pm 1.6\%$ ) ( $p = 0.081$ ), mayor número de episodios de reflujo ( $93.3 \pm 18.5$  vs.  $72.9 \pm 22.4$ ;  $p = 0.013$ ) y episodios de reflujo más prolongados (reflujo > 5 min) ( $8.4 \text{ min} \pm 2.2 \text{ min}$  vs.  $6.3 \text{ min} \pm 1.4 \text{ min}$ ;  $p = 0.045$ ), comparados con aquellos que reportaron ningún empeoramiento sintomático. Esto indica que es más probable que los pacientes con mayor frecuencia y mayor duración de episodios de reflujo y una exposición más alta a ácido experimenten un empeoramiento de sus síntomas una vez que hayan descontinuado los IBP.

La información de los estudios Bravo® que reportó el porcentaje de tiempo con pH < 4 se analizó tanto para cada día individualmente, así como el porcentaje del tiempo total para los 2 días. Estos porcentajes de tiempo con pH < 4 se dividieron en 10 intervalos de porcentaje separados y equidistantes desde menor que 1.5% a mayor que 13.51%. Hubo una correlación entre el porcentaje del tiempo total con pH < 4 y el porcentaje de los pacientes con empeoramiento

**Tabla 4** Resultados del estudio de monitorización de pH Bravo® de 48 h de duración

|  | Igual/mejor (n = 93) ± SD | Peor (n = 112) ± SD | Valor p |
|--|---------------------------|---------------------|---------|
| Día 1, tiempo total pH < 4.0           | 6.3% ± 2.4%               | 9.4% ± 3.3%         | 0.094   |
| Día 2, tiempo total pH < 4.0           | 6.7% ± 4.4%               | 5.9% ± 2.3%         | 0.491   |
| Tiempo total pH < 4.0                  | 5.8% ± 1.2%               | 8.9% ± 1.6%         | 0.082   |
| Cantidad total de episodios de reflujo | 72.9 ± 22.4               | 93.3 ± 18.5         | 0.013*  |
| Cantidad de episodios > 5 min          | 6.3 min ± 4.4 min         | 8.4 min ± 3.2 min   | 0.045   |

\* p &lt; 0.05.



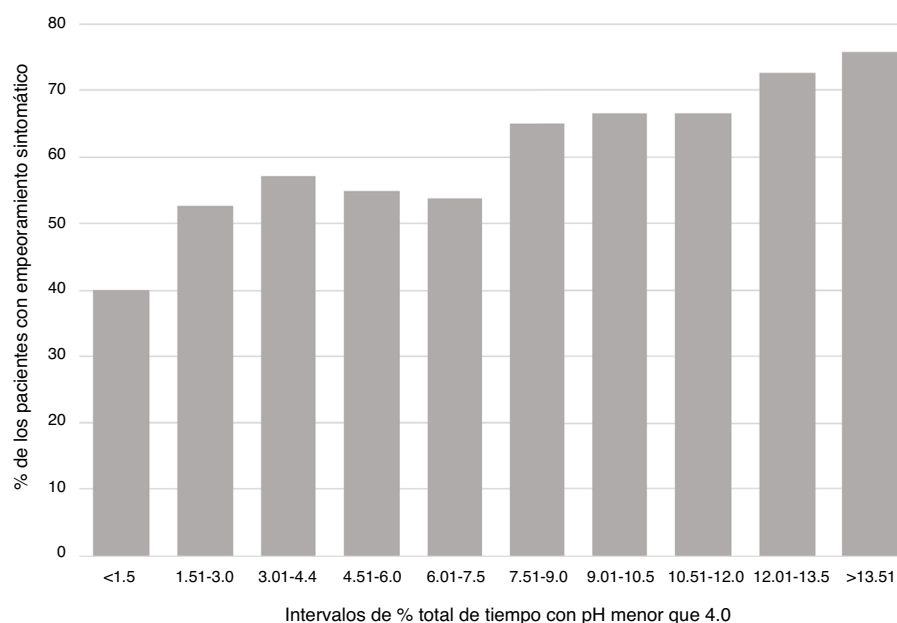


Figura 1 Intervalos de tiempo con pH < 4.0 (%).

Tabla 5 Impacto de la duración de síntomas y de la discontinuación de IBP sobre el reflujo ácido

| Duración sintomática ≤ 1 año |                   |                   |
|------------------------------|-------------------|-------------------|
| Síntomas                     | Con reflujo ácido | Sin reflujo ácido |
| Igual/mejor                  | 15                | 21                |
| Peor                         | 20                | 15                |
| Total                        | 35                | 36                |
| Duración sintomática > 1 año |                   |                   |
| Síntomas                     | Con reflujo ácido | Sin reflujo ácido |
| Igual/mejor                  | 14                | 42                |
| Peor                         | 60                | 18                |
| Total                        | 74                | 60                |
| IBP suspendidos por 7 días   |                   |                   |
| Síntomas                     | Con reflujo ácido | Sin reflujo ácido |
| Igual/mejor                  | 25                | 17                |
| Peor                         | 37                | 22                |
| Total                        | 62                | 39                |
| IBP suspendidos > 7 días     |                   |                   |
| Síntomas                     | Con reflujo ácido | Sin reflujo ácido |
| Igual/mejor                  | 10                | 40                |
| Peor                         | 37                | 17                |
| Total                        | 47                | 57                |

sintomático después del cese de IBP ( $R^2 = 0.896$ ). La información de los pacientes mostró una asociación positiva entre la severidad de la ERGE (medida por porcentaje de tiempo con pH < 4 que fue > 4) y las tasas totales de empeoramiento sintomático (fig. 1).

### Impacto del tiempo de la aparición sintomática sobre el reflujo ácido

La tabla 5 presenta la duración sintomática y su impacto sobre la sintomatología del paciente. Un total de 71 pacientes reportó que la aparición de sus síntomas relacionados con la ERGE ocurrió durante el pasado año, mientras que 134 pacientes reportaron la aparición sintomática por más de un año. De los 71 pacientes con comienzo sintomático en el pasado año, 35 (49.3%) presentaron reflujo y 36 (50.7%) no presentaron reflujo. Treinta y seis (50.7%) de los 71 pacientes reportaron sus síntomas como «igual/mejor», mientras que 35 (49.3%) pacientes los caracterizaron como «peor». De los 134 pacientes que reportaron la aparición de los síntomas por más de un año, 74 (55.2%) presentaron reflujo y 60 (44.8%) no presentaron reflujo. Cincuenta y seis (41.8%) de esos pacientes reportaron síntomas como «igual/mejor» y 78 (58.2%) caracterizaron el cambio sintomático como «peor». En nuestros datos, los pacientes con duración sintomática mayor a un año presentaban tasas más altas de empeoramiento sintomático y reflujo ácido, comparado con los pacientes cuya aparición sintomática era menor al año.

### Impacto del tiempo de suspensión de los inhibidores de la bomba de protones sobre el reflujo ácido

Un total de 101 pacientes reportaron la suspensión de sus respectivos IBP por exactamente 7 días antes del procedimiento Bravo®. De esos pacientes, 62 (61.4%) presentaron reflujo y 39 (38.6%) no presentaron reflujo. En ese grupo, 42 (41.6%) reportaron sus síntomas como «igual/mejor» y 59 (58.4%) caracterizaron el cambio sintomático como «peor». En el grupo de 104 pacientes que había discontinuado sus IBP respectivos por más de 7 días antes del procedimiento

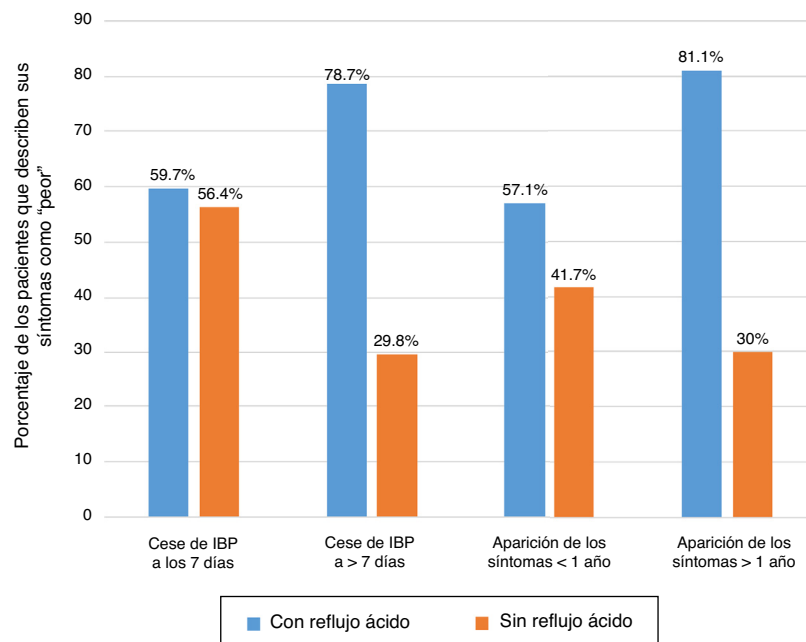


Figura 2 Correlación de empeoramiento sintomático, tiempo de aparición y duración de la suspensión de IBP.

Bravo®, 47 (45.2%) presentaron reflujo y 57 (54.8%) no presentaron reflujo. Cincuenta (48.1%) de los 104 pacientes reportaron sus síntomas como «igual/mejor» y los 54 restantes (51.9%) describieron el cambio sintomático como «peor». Como resultado, nuestros datos indicaron tasas más altas de empeoramiento de síntomas y reflujo ácido en el grupo de pacientes que suspendió el uso de los IBP por exactamente 7 días y tasas más bajas de empeoramiento de síntomas y reflujo ácido en el grupo de pacientes que discontinuó el uso de los IBP por más de 7 días (tabla 5).

### Impacto de la aparición sintomática y duración de la suspensión de los inhibidores de la bomba de protones sobre las tasas de empeoramiento sintomático en los pacientes con y sin reflujo ácido

Los pacientes se dividieron en distintos grupos basados en la suspensión de los IBP y la aparición sintomática. Dentro de cada grupo, los pacientes se dividieron de nuevo entre aquellos que presentaban reflujo ácido y aquellos que no lo presentaban. Se estudiaron las tasas de los pacientes que reportaron un empeoramiento sintomático en cada uno de los 8 subgrupos. Las tasas más altas de empeoramiento de síntomas se encontraron en los pacientes con reflujo que discontinuaron los IBP por más de 7 días (78.7%), así como en los pacientes con reflujo que presentaban síntomas por más de un año (80.1%). Las tasas más bajas se observaron en los pacientes sin reflujo que discontinuaron los IBP por más de 7 días (29.8%) y también en aquellos con reflujo que presentaban síntomas por más de un año (30.0%) (fig. 2). Esta información indica que los pacientes que actualmente presentan reflujo ácido y que discontinúan los IBP por más de 7 días y aquellos con aparición sintomática antes del año pasado experimentarán las tasas más altas de empeoramiento sintomático.

Tabla 6 Caracterización de los síntomas

| Clasificación de síntomas | Igual/mejor (n = 93) | Peor (n = 112) | Total |
|---------------------------|----------------------|----------------|-------|
| Extraesofágico            | 12                   | 9              | 21    |
| Dispéptico                | 66                   | 84             | 150   |
| Esofágico                 | 15                   | 19             | 34    |

### Caracterización sintomática

De acuerdo con sus respuestas en los cuestionarios, los pacientes que reportaron síntomas previos a la discontinuación de la terapia con IBP se agruparon en 3 categorías de síntomas: extraesofágica, esofágica y dispéptica (tabla 6). Los pacientes cuyos síntomas primarios incluían acidez, náuseas, vómito, regurgitación y eructación se clasificaron con síntomas dispépticos. Los pacientes que experimentaron dolor de pecho y disfagia se consideraron con síntomas esofágicos de ERGE. Finalmente, los pacientes que presentaban tos crónica, disnea y sibilancias como síntomas primarios se clasificaron con síntomas extraesofágicos. En total, 21 pacientes tuvieron síntomas extraesofágicos, 150 pacientes presentaron síntomas dispépticos y 34 pacientes tuvieron síntomas esofágicos. De los 21 pacientes con síntomas extraesofágicos, 9 estaban en el grupo «peor» y 12 estaban en el grupo «igual/mejor». De los 150 pacientes con síntomas dispépticos, 84 estaban en el grupo «peor» y 66 en el grupo «igual/mejor». Finalmente, de los 34 pacientes en el grupo esofágico, 19 estaban en el grupo «peor» y 15 estaban en la categoría «igual/mejor».

Es interesante señalar que todos los pacientes, a excepción de 12, experimentaron un tipo de síntoma similar al discontinuar la terapia con IBP, y ninguno de esos 12 pacientes presentaron síntomas dispépticos antes del cese del

**Tabla 7** Uso de IBP, dosis y duración de uso

|                                  |                           |                    |
|----------------------------------|---------------------------|--------------------|
| Dexlansoprazol                   | Igual/mejor (n = 13) ± SD | Peor (n = 15) ± SD |
| Dosis (mg/día)                   | 65.0 ± 5.0                | 72.9 ± 6.6         |
| Usuarios a largo plazo (> 1 año) | 58.3%                     | 86.7%              |
| Esomeprazol                      | Igual/mejor (n = 21) ± SD | Peor (n = 28) ± SD |
| Dosis (mg/día)                   | 47.8 ± 4.3                | 51.4 ± 3.5         |
| Usuarios a largo plazo (> 1 año) | 66.7%                     | 64.3%              |
| Omeprazol                        | Igual/mejor (n = 41) ± SD | Peor (n = 48) ± SD |
| Dosis (mg/día)                   | 44.4 ± 4.2                | 37.0 ± 2.6         |
| Usuarios a largo plazo (> 1 año) | 60.1%                     | 63.3%              |
| Pantoprazol                      | Igual/mejor (n = 14) ± SD | Peor (n = 10) ± SD |
| Dosis (mg/día)                   | 49.2 ± 4.9                | 56.0 ± 6.5         |
| Usuarios a largo plazo (> 1 año) | 57.1%                     | 40.0%              |

tratamiento. Todos los pacientes que experimentaron un cambio en sus síntomas primarios presentaron síntomas dispepticos después de suspender los IBP. De los 12 pacientes, 3 estaban en el grupo «igual/mejor» y 9 estaban en el grupo «peor». Dos de los 3 pacientes del grupo «igual/mejor» inicialmente presentaron síntomas esofágicos, mientras que el otro paciente tuvo síntomas extraesofágicos previos al cese de la terapia. De los 9 pacientes en el grupo «peor», 3 experimentaron síntomas esofágicos y 6 experimentaron síntomas extraesofágicos antes de suspender el tratamiento.

### Dosis de inhibidores de la bomba de protones y duración de uso

Todos los pacientes del estudio habían estado tomando al menos uno de estos fármacos: dexlansoprazol, esomeprazol, omeprazol y pantoprazol. Veintitrés pacientes habían estado tratados con múltiples regímenes terapéuticos y los detalles de las terapias con IBP para otros 8 pacientes no se pudieron localizar en los RME. La duración de la terapia con IBP se clasificó como uso de largo plazo y de corto plazo. Actualmente, no hay duración definitiva de tiempo para la determinación del uso de IBP a largo plazo vs. corto plazo. Sin embargo, numerosos estudios han indicado que la terapia con IBP por más de un año puede clasificarse como uso de largo plazo debido al riesgo incrementado de efectos secundarios, como fracturas de cadera y malabsorción<sup>10</sup>. Por lo tanto, los pacientes que han estado en terapia por más de un año se clasificaron como usuarios de largo plazo (tabla 7).

La información muestra que la dosis promedio de IBP era más alta en el grupo «peor» para los siguientes fármacos: dexlansoprazol (65.0 mg ± 5.0 mg vs. 72.9 mg ± 6.6 mg), esomeprazol (47.8 mg ± 4.3 mg vs. 51.4 mg ± 3.5 mg) y pantoprazol (49.2 mg ± 4.9 mg vs. 56.0 mg ± 6.5 mg). La dosis de IBP era mayor en el grupo «igual/mejor» entre aquellos pacientes tomando omeprazol (44.4 mg ± 4.2 mg vs. 37.0 mg ± 2.6 mg) y dexlansoprazol (58.3 vs. 86.7%) y omeprazol (60.1 vs. 63.3%) presentaban niveles más altos de

usuarios de largo plazo en el grupo «peor» que en el grupo «igual/mejor». Por otro lado, esomeprazol (66.7 vs. 64.3%) presentaba niveles más altos de usuarios de largo plazo en el grupo «igual/mejor» que en el grupo «peor» (tabla 7).

### Discusión

Nuestro estudio demostró que un empeoramiento de síntomas después del cese de IBP por al menos 7 días se asoció positivamente a la severidad de reflujo ácido durante la monitorización de pH Bravo® y, por lo tanto, era indicativo de ERGE. Para poder obtener una medida precisa del reflujo ácido del paciente, recolectamos nuestra información de los pacientes que se apegaron al protocolo actual de discontinuación de IBP por al menos 7 días previos al estudio. Esto indica que los pacientes con niveles severos de ERGE tendrán una probabilidad mayor de empeoramiento sintomático al discontinuar los IBP y en aquellos con niveles menores de ERGE será menos probable que presenten empeoramiento sintomático. Nuestra encuesta demostró que estos pacientes también se quejaron de un empeoramiento de síntomas en específicos, como dolor de pecho, náuseas, acidez y eructación. Por lo tanto, asumimos que el empeoramiento de estos síntomas en específico puede llevar a que los pacientes sientan un empeoramiento en general de su reflujo ácido. Otros síntomas, como sibilancias, ronquera, tos y disfagia, no fueron tan estadísticamente significativos en la predicción del empeoramiento sintomático.

Además, nuestra prueba con IBP invertida fue un mejor predictor de diagnóstico de ERGE en pacientes que suspendieron los IBP por más de 7 días, comparados con aquellos que suspendieron por solo 7 días. En este último, las tasas de empeoramiento sintomático eran similares en los pacientes con reflujo ácido y sin reflujo ácido. La prueba no aportó gran beneficio en la predicción de ERGE en ese grupo. Sin embargo, el 78.7% de los pacientes con reflujo que habían cesado los IBP por más de 7 días experimentaron un empeoramiento sintomático y solo un 29.8% de los pacientes sin



reflujo ácido en ese mismo grupo experimentaron empeoramiento de síntomas. Esto fue notablemente diferente al grupo de 7 días.

Una de las hipótesis para esta diferencia es un nivel más alto de hipersecreción ácida de rebote (HAR). Información de Niklasson et al. muestra que la HAR fue más fuerte en la semana 1 después del cese del tratamiento<sup>11</sup>. Por lo tanto, pueden haberse presentado niveles más altos de HAR en los pacientes que discontinuaron los IBP por 7 días. Sin embargo, un metaanálisis reciente llegó a la conclusión de que los estudios en los pacientes con enfermedad de reflujo no encontraron evidencia de HAR sintomática<sup>12</sup>.

El análisis de la información también mostró que la prueba con IBP invertida fue más efectiva en la predicción de la ERGE en los pacientes con síntomas parecidos a la ERGE crónica en aparición de más de un año. Casi el 81% de los pacientes con ERGE experimentaron un empeoramiento de síntomas, mientras que solo el 30% de los pacientes sin ERGE experimentaron un empeoramiento sintomático. Los pacientes sin reflujo ácido que discontinuaron los IBP por más de 7 días, pero cuya aparición sintomática comenzó previo al último año, experimentaron las tasas más bajas de empeoramiento sintomatológico total. Esto indica que en los pacientes que presentan síntomas de largo plazo relacionados con la ERGE la prueba con IBP invertida podría ser otra herramienta efectiva y práctica de diagnóstico. Sin embargo, la prueba es menos efectiva como herramienta de diagnóstico en los pacientes que han presentado ERGE por menos de un año. Solamente un 57% de los pacientes con ERGE con este periodo de tiempo sintieron un empeoramiento de síntomas, mientras que más del 41% sin ERGE experimentaron un empeoramiento sintomático. Consecuentemente, la prueba con IBP invertida no fue de utilidad para la predicción de ERGE en los pacientes que experimentaron síntomas por un periodo más corto (< 1 año).

La prueba con IBP invertida es un plan de tratamiento práctico y útil, dado el amplio uso de los IBP en la ERGE. Sin embargo, permanece poco claro qué tan sensibles y específicas son las pruebas para el diagnóstico correcto y para descartar la ERGE. Un metaanálisis realizado por Mattis et al. revisó 11 pruebas terapéuticas con IBP diferentes y probó la sensibilidad y la especificidad de cada prueba para el diagnóstico de la ERGE<sup>13</sup>. La información que generaron mostró un rango amplio de valores de cada uno de las pruebas. Los valores de sensibilidad abarcaron desde 0.48-1.0 y los valores de especificidad desde 0.30-0.71. Los promedios de sensibilidad y especificidad calculados para el grupo colectivo de estudios fueron de 0.71 y 0.41, respectivamente. Los autores concluyeron que la prueba con IBP no establece o excluye con confianza el diagnóstico de la ERGE y, actualmente, el abordaje de tratamiento terapéutico debe llevarse a cabo de manera individual<sup>14</sup>. Esperamos que la prueba con IBP invertida pueda servir como una prueba adicional utilizada en conjunto con la prueba terapéutica con IBP y que pueda auxiliar a los médicos en tener un mejor manejo de sus pacientes. La prueba con IBP invertida, al igual que la prueba terapéutica con IBP, puede ser utilizada de una manera muy costo-eficiente.

Además de mejorar el diagnóstico clínico de la ERGE, creemos que la prueba con IBP invertida puede reducir el tratamiento con IBP innecesario. En los últimos años, ha habido un sobreuso descontrolado de IBP. Chia et al, en una

cohorte en Singapur, reportaron que el uso de IBP era muy prevalente en los hospitales, pero menos de la mitad de los pacientes hospitalizados que tomaban IBP presentaban indicaciones basadas en evidencia que apoyaran tal uso.<sup>15</sup> Además, el sobreuso crónico y el mal uso de IBP a largo plazo pueden tener efectos secundarios devastadores, incluyendo infecciones bacterianas recurrentes, un incremento en fracturas óseas, hipomagnesemia e hipoclorhidria<sup>16</sup>. Algunos estudios también indican que el reciente incremento de infecciones de *Clostridium difficile* puede ser debido en parte al sobreuso de los IBP en los años recientes<sup>17,18</sup>. El costo y el cargo económico también pueden ser muy elevados para las clínicas locales y los pacientes<sup>12</sup>.

El presente estudio cuenta con sus limitantes. Nuestra información se basó en la caracterización de síntomas reportada por los pacientes y pensamos que emplear una escala numérica para la calificación de los cambios sintomáticos nos permitiría obtener una caracterización más detallada sobre los cambios en los síntomas en el momento de suspender los IBP, en lugar de simplemente pedir a los pacientes que caractericen sus síntomas como «igual/mejor» o «peor». Además, debido a que este estudio se basa en las encuestas realizadas a los pacientes, existe un potencial de error debido a la parcialidad y tergiversación de síntomas. Sin embargo, llevando a cabo encuestas similares en una cantidad mayor de pacientes y en distintas comunidades se podría proveer aún más conocimiento.

## Conclusiones

Nuestro estudio demostró que el empeoramiento sintomático después de la discontinuación de IBP por al menos 7 días se asoció positivamente con el reflujo ácido durante la monitorización de pH Bravo®, indicativo de ERGE. Los resultados de la prueba con IBP invertida (valorando el cambio sintomático) pueden potencialmente proveer indicios que lleven a la evidencia de que el reflujo causado por la ERGE es la causa de los síntomas en los pacientes que han suspendido los IBP por más de 7 días previos al estudio de pH y en los pacientes que presentan síntomas por más de un año. Consecuentemente, la prueba con IBP invertida puede ser una herramienta de diagnóstico útil en los pacientes que presentan grados severos de ERGE, ya que una tasa elevada de estos pacientes experimentará un empeoramiento de síntomas al cese de la terapia. No obstante, se requiere aún de más estudios a grande escala para sustentar nuestra información.

## Responsabilidades éticas

### Protección de sujetos humanos y animales

Los autores declaran que los procedimientos realizados se hicieron según las regulaciones del comité ético de investigación clínica relevante y según el Código de Ética de la Asociación Médica Mundial (Declaración de Helsinki).

**Confidencialidad de datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos del paciente.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.**

Los autores han obtenido el consentimiento informado por escrito de los pacientes o sujetos mencionados en este artículo. El autor correspondiente está en posesión de este documento.

**Financiación**

Ninguna.

**Conflicto de intereses**

No existen conflictos de interés.

**Referencias**

1. Peery AF, Dellon ES, Lund J, et al. Burden of gastrointestinal disease in the United States: 2012 update. *Gastroenterology*. 2012;143:1179–87.
2. A Gallup survey on heartburn across America. Princeton, NJ Gallup Organization Inc, March 1988.
3. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:308–28.
4. Numans ME, Lau J, de Wit NJ, et al. Short-term treatment with proton-pump inhibitors as a test for gastroesophageal reflux disease: A meta-analysis of diagnostic test characteristics. *Ann Intern Med*. 2004;140:518–27.
5. Björnsson E, Abrahamsson H, Simrén M, et al. Discontinuation of proton pump inhibitors in patients on long-term therapy: A double-blind, placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24:945–54.
6. Metz DC, Pilmer BL, Han C, et al. Withdrawing PPI therapy after healing esophagitis does not worsen symptoms or cause persistent hypergastrinemia: Analysis of dexlansoprazole MR clinical trial data. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:1953–60.
7. Fass R. Therapeutical trails in treatments of gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis*. 2000;18:20–6.
8. Ward EM, Devault KR, Bouras EP, et al. Successful oesophageal pH monitoring with a catheter-free system. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;19:449–54.
9. Pandolfino JE, Richter JE, Ours T, et al. Ambulatory esophageal pH monitoring using a wireless system. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:740–9.
10. Khalili H, Huang ES, Jacobson BC, et al. Use of proton pump inhibitors and risk of hip fracture in relation to dietary and lifestyle factors: A prospective cohort study. *BMJ*. 2012;344:372.
11. Niklasson A, Lindstrom L, Simren M, et al. Dyspeptic symptoms development after discontinuation of PPI inhibitor: A double-blind placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:1531–7.
12. Lødrup AB, Reimer C, Bytzer P. Systematic review: Symptoms of rebound acid hypersecretion following proton pump inhibitor treatment. *Scand J Gastroenterol*. 2013;48:515–22.
13. Neumans M, Lau J, de Wit NJ, et al. Short-term treatment with proton-ump inhibitors as a test for gastroesophageal reflux disease: A meta-analysis of diagnostic test characteristics. *Ann Intern Med*. 2004;140:518–27.
14. Chia CTW, Lim WP, Vu CK. Inappropriate use of proton pump inhibitors in a local setting. *Singapore Med J*. 2014;55:363–6.
15. Heidelbaugh JJ, Goldberg KL, Inadomi JM. Magnitude and economic effect of overuse of antisecretory therapy in the ambulatory care setting. *Am J Manag Care*. 2010;16:228–34.
16. Al-Tureihi F I, Hassoun A, Wolf-Klein G, et al. Albumin, length of stay, and proton pump inhibitors: Key factors in *Clostridium difficile*-associated disease in nursing home patients. *J Am Med Dir Assoc*. 2005;6:105–8.
17. Dial S, Delaney JA, Barkun AN, et al. Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community-acquired *Clostridium difficile*-associated disease. *JAMA*. 2005;294:2989–95.
18. Moayyedi P, Mason J. Clinical and economic consequences of dyspepsia in the community. *Gut*. 2002;50 Suppl. 4:10–2.