

Guías clínicas de diagnóstico y tratamiento de la dispepsia

MESA 5. Tratamiento

Coordinador: Dr. Ramón Carmona-Sánchez

Participantes: Dr. José Luis Tamayo-de la Cuesta, Dr. Juan de Luna-Rodríguez, Dr. José Luis González-Thompson, Dr. Felipe Zamarripa-Dorsey

¿CUÁL ES EL OBJETIVO DEL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON DISPEPSIA FUNCIONAL?

El objetivo del tratamiento es aliviar los síntomas y mejorar la calidad de vida.

Ya que por definición en la dispepsia funcional (DF) no existe enfermedad orgánica o daño estructural, el objetivo principal del tratamiento es el alivio de los síntomas. Aunque los diferentes estudios publicados han informado un curso clínico variable existe evidencia de que al menos la mitad de los pacientes mejoran de sus síntomas o se vuelven asintomáticos en un seguimiento promedio de cinco años (rango de 1.5 a 27 años).¹ La mejoría en la calidad de vida se ha reconocido como una meta importante a alcanzar en pacientes con enfermedades crónicas. En una revisión sistemática de la literatura, en la cual se analizó la repercusión que tiene la DF en la calidad de vida de estos pacientes,² se concluyó que una respuesta terapéutica en el alivio sintomático de la enfermedad podía dar como resultado la mejoría correspondiente en la calidad de vida. *Evidencia tipo II. Grado de recomendación B.*

¿QUÉ RECOMENDACIONES DIETÉTICAS SE DEBEN HACER AL PACIENTE CON DF?

Debemos recomendar al paciente evitar aquellos alimentos que de manera individual le precipiten o exacerben los síntomas.

No existen estudios clínicos controlados (ECC) que hayan investigado de manera formal la eficacia de las modificaciones dietéticas en la DF. Una revisión sistemática de la literatura publicada recientemente³ concluyó que aunque la asociación entre la dieta y los síntomas se informa frecuentemente por parte del paciente, no ha sido posible confirmar una relación causa-efecto mediante ECC. Esta falta de evidencia no impide que algunas recomendaciones puedan emplearse en casos seleccionados ya que son medidas no costosas y que no se aso-

cian a efectos indeseables o daño potencial. Algunos expertos recomiendan el consumo de comidas bajas en grasas, en porciones pequeñas y frecuentes, evitar comer platillos muy condimentados así como el consumo exagerado de alcohol, picante y café. Podría ser de utilidad el empleo de instrumentos que ayuden al enfermo a identificar alimentos detonantes de síntomas (vr. gr. encuestas, diarios o bitácoras). *Evidencia tipo 4. Grado de recomendación D.*

PAPEL DE LOS ANTIÁCIDOS, SUCRALFATO Y SALES DE BISMUTO EN EL TRATAMIENTO DE LA DF

No se recomienda el uso de antiácidos, sucralfato o sales de bismuto en el tratamiento de pacientes con DF.

Los antiácidos no han sido evaluados en forma adecuada en el tratamiento de la DF, y los resultados han mostrado en forma consistente que no son mejores que placebo.^{4,5} Al menos dos estudios han evaluado el efecto del sucralfato en forma comparativa con placebo y no han demostrado superioridad en el alivio de los síntomas.^{6,7} Las sales de bismuto no han mostrado ser superiores que el placebo⁷ y la mayoría de los estudios han investigado a las sales de bismuto como método para erradicar *Helicobacter pylori*. El uso del bismuto debe ser limitado, ya que existe preocupación sobre su posible efecto acumulativo y toxicidad asociada. *Evidencia tipo I. Grado de recomendación A.*

USO DE LOS ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES H₂ DE LA HISTAMINA (ARH2) EN EL TRATAMIENTO DE LA DF

Los ARH2 pueden ser utilizados con el objetivo de disminuir el dolor epigástrico de los pacientes con DF.

A pesar de que los ARH2 son comúnmente utilizados en el tratamiento de la DF, la calidad de la evidencia que

apoya su eficacia es modesta. Dos metaanálisis recientes, que incluyeron 11 estudios clínicos controlados en el primero⁷ y 22 en el segundo⁸ informaron superioridad de los ARH2 sobre el placebo en lo que respecta a mejoría o resolución completa del dolor epigástrico más no en la mejoría global de los síntomas. En ambos metaanálisis se encontró una significativa heterogeneidad de los estudios incluidos, así como baja calidad metodológica. Esto impide recomendar el uso de estos fármacos en todos los pacientes con DF. **Evidencia tipo I. Grado de recomendación B.**

UTILIDAD DE LOS INHIBIDORES DE BOMBA DE PROTONES (IBP) EN DF

Los IBP son útiles para aliviar el dolor epigástrico en los pacientes con DF.

Los IBP han sido bien evaluados en varios ECC de buen diseño. Un metaanálisis que incluyó ocho estudios y más de tres mil pacientes tratados con IBP durante dos a ocho semanas demostró ser más eficaz que el placebo para el alivio y desaparición de los síntomas en pacientes con DF⁹ (ganancia terapéutica de 10%; riesgo relativo de persistir con los síntomas = 0.86, IC 95%: 0.78-0.95; número necesario a tratar (NNT) = 9). Los pacientes con síntomas de dolor o ardor en epigastrio al parecer responden mejor al tratamiento con IBP que aquellos con síntomas sugestivos de dismotilidad como náusea, distensión y plenitud.¹⁰ En este mismo metaanálisis⁹ se incluyeron dos estudios que comparaban IBP con ARH2 y se observó un efecto a favor de los IBP pero sin alcanzar una diferencia estadísticamente significativa. **Evidencia tipo I. Grado de recomendación A.**

PAPEL DE LOS PROCINÉTICOS EN EL TRATAMIENTO DE LA DF

Existe evidencia de la posible utilidad de domperidona y cisaprida en pacientes con síntomas de dismotilidad. No contamos con soporte científico suficiente que apoye el empleo de metoclopramida, cinitaprida, mosaprida, levosulpirida y tegaserod. En caso de utilizar cisaprida o tegaserod se recomienda considerar los riesgos potenciales de toxicidad cardiovascular.

La detección de alteraciones motoras como los trastornos de acomodación y vaciamiento gástrico han hecho pensar en la potencial utilidad de los procinéticos en el tratamiento de la DF. Éste es un grupo heterogéneo de fármacos con diferentes mecanismos de acción y que

comparten la característica común de promover la motilidad gastrointestinal. Un metaanálisis que incluyó 17 estudios con cisaprida y cuatro con domperidona,¹¹ demostró que ambos fármacos eran superiores a placebo en el alivio global de los síntomas dispépticos de los pacientes tratados. Cisaprida mostró además ser más eficiente que placebo en el alivio de náusea y saciedad temprana. Un metaanálisis más reciente demostró que el beneficio observado con los procinéticos sobre el placebo se perdió al realizar un análisis más estricto en el que únicamente se incluyeron estudios de alta calidad metodológica.¹² A pesar de existir estudios aislados con otros procinéticos la evidencia no es suficiente para recomendar su uso.¹³⁻⁵ El metaanálisis más recientemente publicado que incluyó 27 estudios y 1,844 pacientes tratados con metoclopramida, domperidona, trimebutina, cisaprida, itoprida y mosaprida, demostró que este grupo de fármacos tiene una probabilidad 30% mayor de obtener un efecto benéfico sobre el placebo.¹⁶ Sin embargo, muchos de los estudios incluidos fueron realizados a muy corto plazo y con tamaño inadecuado de muestra. Además debemos considerar que la cisaprida fue retirada del mercado en varios países por su asociación con efectos cardiovasculares graves.¹⁷ Algunos expertos de otros países han expresado su creciente preocupación con respecto a las implicaciones legales que puedan tener los efectos indeseables de la metoclopramida.¹⁸ En marzo de 2007 la Agencia de Alimentos y Medicinas de los Estados Unidos de Norteamérica (*Food & Drug Administration-FDA*) decidió suspender la promoción y comercialización del tegaserod en los Estados Unidos de Norteamérica luego de encontrar un pequeño, pero significativo incremento de eventos isquémicos en los pacientes con síndrome de intestino irritable tratados con este fármaco.¹⁹ Debido a la ausencia de notificación de efectos indeseables graves en nuestro país y a la cuestionable metodología del análisis hecho por las autoridades de la FDA, la Secretaría de Salud en México y la Comisión Federal para la Prevención de Riesgo Sanitario (COFEPRIS) con asesoría de la Asociación Mexicana de Gastroenterología decidió sólo emitir una recomendación para limitar su empleo a pacientes sin riesgo cardiovascular. **Evidencia tipo 2. Grado de recomendación B.**

TRATAMIENTO DE ERRADICACIÓN DE *HELICOBACTER PYLORI* (HP) EN LA DF

En México no es recomendable dar tratamiento de erradicación para HP en DF. En poblaciones como

la nuestra, con alta prevalencia de la infección, no se ha demostrado la utilidad clínica de la erradicación.

El papel de la erradicación de *H. pylori* en el tratamiento de la DF es aún controversial. La más reciente revisión sistemática acerca de la eficacia del tratamiento de erradicación de la bacteria en pacientes con DF concluyó que esta intervención proporciona un pequeño, pero significativo efecto positivo a favor del tratamiento.²⁰ Sin embargo, en nuestro conocimiento no existen estudios que evalúen esta estrategia terapéutica en México y debido a la alta prevalencia de la infección en nuestro medio no es posible aplicar los criterios emitidos en otras poblaciones. Es necesario desarrollar estudios bien diseñados con seguimiento a largo plazo que permitan evaluar el posible efecto de la erradicación del HP en paciente con DF en México. **Evidencia tipo 4. Grado de recomendación D.**

¿SON ÚTILES LOS ANTIDEPRESIVOS EN EL TRATAMIENTO DE LA DF?

Sí, son útiles mas no de primera elección. El uso de antidepresivos debe reservarse para aquellos individuos con síntomas persistentes, moderados o graves, que no han respondido a tratamiento médico convencional.

A pesar de que existe evidencia publicada respecto a la utilidad de los antidepresivos en el tratamiento de la DF, no es aún suficiente para establecer una recomendación definitiva. Una revisión sistemática de la literatura que incluyó antidepresivos y ansiolíticos como términos de búsqueda logró reunir 13 estudios que incluían más de 1,700 pacientes y encontró que en 11 de los estudios demostraban beneficio de este tipo de fármacos en el alivio de los síntomas. En esta misma revisión fue posible realizar un metaanálisis con cuatro de los 13 estudios y se encontró un beneficio significativo de los psicotrópicos en comparación con el placebo.²¹ Sin embargo, el grupo de pacientes tratados en estos 4 estudios fue pequeño y heterogéneo. Existe creciente interés en investigar la utilidad potencial de estos fármacos en DF y otros trastornos funcionales, por lo que es probable que en los próximos años contemos con evidencia sólida para sustentar su indicación. **Evidencia tipo 2. Grado de recomendación B.**

TRATAMIENTOS EMERGENTES EN DF

Debemos mantenernos atentos acerca de la posible utilidad de tratamientos emergentes en DF, ya que

existe una activa investigación en fármacos, tratamientos psicológicos, probióticos, medicina alternativa y otras intervenciones.

Existe en la actualidad un importante número de fármacos en investigación y desarrollo, que poseen efecto sobre la función motora y sensorial del tracto gastrointestinal, y en muchos de ellos se tiene la esperanza de que puedan ser útiles para ampliar el arsenal terapéutico de los pacientes con y otros trastornos funcionales digestivos.²² También es posible que con el mejor entendimiento de los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad surjan otras opciones terapéuticas en el futuro. Además, debemos considerar que la definición actual de DF se encuentra en constante revisión, lo que abrirá nuevas líneas de investigación en la terapéutica. A pesar de ser común que muchos de nuestros pacientes buscan tratamientos alternativos cuando no responden a la terapia tradicional, no es posible recomendar con base en la evidencia actual dichas opciones terapéuticas. **Evidencia tipo 2. Grado de recomendación A.**

REFERENCIAS

1. El-Serag HB, Talley NJ. Systematic review: the prevalence and clinical course of functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 643-54.
2. El-Serag HB, Talley NJ. Systematic review: Health-related quality of life in functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 387-93.
3. Feinle-Bisset C, Vozzo OR, Horowitz M, Talley NJ. Diet, food intake, and disturbed physiology in the pathogenesis of symptoms in functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 170-81.
4. Gotthard R, Bodemar G, Brodin U, Jonsson KA. Treatment with cimetidine, antacids or placebo in patients with dyspepsia of unknown origin. *Scand J Gastroenterol* 1988; 23: 7-18.
5. Nyren O, Adami HO, Bates S, et al. Absence of therapeutic benefit from antacids or cimetidine in non-ulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 1986; 314: 339-43.
6. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, Delaney B, Innes M, Forman D. Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia. The Cochrane database of systematic reviews 2006 Issue 3. Disponible en: www.cochrane.org/reviews/en/ab001960.html
7. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, et al. Systematic review: antacids, H₂-receptor antagonists, prokinetics, bismuth and sucralofate therapy for non-ulcer dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 1215-27.
8. Redstone HA, Barrowman R, Veldhuyzen Van Zanten SJ. H₂-receptor antagonists in the treatment of functional (nonulcer) dyspepsia: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1291-9.
9. Moayyedi P, Delaney BC, Vakil N, Forman D, Talley NJ: The efficacy of proton pump inhibitors in nonulcer dyspepsia: a systematic review and economic analysis. *Gastroenterology* 2004; 127: 1329-37.
10. Meineche-Schmidt V. Classification of dyspepsia and response to treatment with proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 1171-9.
11. Veldhuyzen van Zaten SJO, Jones MJ, Virlinden M, Talley NJ. Efficacy of cisapride and domperidone in functional (nonulcer) dyspepsia: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 689-96.
12. Abraham NS, Moayyedi P, Daniels B, Veldhuyzen van Zanten SJ. Systematic review: the methodological quality of trials affects estimates of

- treatment efficacy in functional (non-ulcer) dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 631-41.
13. Tack J, Vos R, Bisschops G, Tougas G, Janssens J, Phillips T. Effect of tegaserod, a 5-HT₄ receptor antagonist, on sensory and motor function of the proximal stomach in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 2005; 128 (Suppl. 2): A-94 (abstract).
 14. Mearin F, Rodrigo L, Pérez-Mota A, et al. Levosulpiride and cisapride in the treatment of dysmotility-like functional dyspepsia: arandomized, double-masked trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 301-8.
 15. Hallerback BI, Bommelaer G, Bredberg E, et al. Dose finding study of mosapride in functional dyspepsia: a placebo-controlled, randomized study. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 959-67.
 16. Hiyama T, Yoshihara M, Matsuo K, et al. Meta-analysis of the effects of prokinetic agents in patients with functional dyspepsia. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 304-10.
 17. Choi NK, Hahn S, Park BJ. Increase in mortality rate following coprescription of cisapride and contraindicated drugs. *Ann Pharmacother* 2007; 41: 667-73.
 18. Pasricha PJ, Pehlivanov N, Sugumar A, Jankovic J. Drug insight: from disturbed motility to disordered movement-review of the clinical benefits and medicolegal risks of metoclopramide. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006; 3: 138-48.
 19. FDA Public Health Advisory. Tegaserod maleate (marketed as Zelnorm). March 30, 2007. Available at: <http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/tegaserod.html>.
 20. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, Delaney B, et al. Eradication of *Helicobacter Pylori* for non-ulcer dyspepsia. The Cochrane database of systematic reviews 2006. Disponible en: www.cochrane.org/reviews/en/ab002096.html.
 21. Hojo M, Miwa H, Yokoyama T, et al. Treatment of functional dyspepsia with antianxiety or antidepressive agents: Systematic review. *J Gastroenterol* 2005; 40: 1036-42.