

CLÍNICAS MEXICANAS DE GASTROENTEROLOGÍA 2024 VOLUMEN 2

Farmacología Gastrointestinal I

Editores Titulares: Dr. Octavio Gómez Escudero,
Dr. José A. Velarde Ruiz Velasco, Dr. Enrique Coss Adame

Editores Invitados: Dr. Juan Asbun Bojalil,
Dr. José Bandera Quijano, Dr. José María Remes-Troche

CLÍNICAS MEXICANAS DE GASTROENTEROLOGÍA 2024 VOLUMEN 2

Farmacología Gastrointestinal I

Editores Titulares: Dr. Octavio Gómez Escudero,
Dr. José A. Velarde Ruiz Velasco, Dr. Enrique Coss Adame

Editores Invitados: Dr. Juan Asbun Bojalil,
Dr. José Bandera Quijano, Dr. José María Remes-Troche



Conacyt
Registro Nacional de Instituciones
y Empresas Científicas y Tecnológicas
Registro: 2200158

Dirección del Proyecto

Carlos Herver Díaz

Diseño y formación

Francisco Alberto Hernández de la Rosa

Corrección de estilo

Laura Elena Reina Barredo

Clínicas Mexicanas de Gastroenterología 2024 Volumen 2

Farmacología Gastrointestinal I

1ra. edición © 2024

Editores Titulares

Dr. Octavio Gómez Escudero

Dr. José A. Velarde Ruiz Velasco

Dr. Enrique Coss Adame

Editores invitados

Dr. Juan Asbun Bojalil

Dr. José Bandera Quijano

Dr. José María Remes-Troche

Derechos Reservados © 2024

Asociación Mexicana de Gastroenterología, A. C.

Calle Nicolás San Juan 233, Col. del Valle, Benito Juárez, CDMX, C.P. 03100

Publicado por

Advanced Marketing, S. de R.L. de C.V.

Calle San Francisco Cuautlalpan No. 102 Bodega "D", Col. San Francisco Cuautlalpan, Naucalpan de Juárez, Edo. de México, C.P. 53569

Tel: +52 55 2451 5151

ISBN Obra Completa: 978-607-577-159-5

ISBN Volumen 2: 978-607-577-282-0

Ninguna parte de este libro puede ser reproducida, archivada o transmitida en forma alguna o mediante algún sistema, ya sea electrónico, mecánico o de fotorreproducción, sin la previa autorización de los editores.

Impreso en México.

Índice

PRÓLOGO	7
PREFACIO	9
CAPÍTULO 1 Principios Básicos de Farmacología: Lo Indispensable Dr. en C. Juan Asbun Bojalil	11
CAPÍTULO 2 Procinéticos: ¿Cuándo Usarlos Adecuadamente? Dr. Bryan Adrián Priego Parra, Dra. Eliana Carolina Morel Cerda, Dra. Karla Rocío García Zermeño	21
CAPÍTULO 3 Antiácidos y otros Fármacos Tópicos para el Manejo de la ERGE Dr. Paulo César Gómez Castaños, Dr. José Luis Tamayo de la Cuesta	61
CAPÍTULO 4 Bloqueadores H2. ¿Siguen Siendo Útiles? Dr. Juan Miguel Abdo Francis, Dr. Daniel Enrique Flores Pérez, Dr. Said Tufik Abdo Rodríguez, Dr. Jorge Miguel Abdo Rodríguez	71
CAPÍTULO 5 Inhibidores de la Bomba de Protones. Una Historia de Más de 30 Años Dr. Sergio Sobrino Cossío, Dr. Julio César Soto Pérez	81
CAPÍTULO 6 PCABs. ¿Qué Ofrece esta “Nueva” Clase Terapéutica? Dra. Dulce Méndez Hernández, Dr. Miguel Moreno Fuentes, Dr. Luis O. González Alcocer, Dr. Luis Raúl Valdovinos García	101
CAPÍTULO 7 Uso Apropiado de Fármacos Antieméticos Dr. Eduardo Cerda Contreras, Dr. Jordi Michel Fierro Fuentes	119
CAPÍTULO 8 Antiespasmódicos: de la “A” a la “Z” Dr. Octavio Gómez Escudero	131

CAPÍTULO 9	145
Antidiarreicos. Prescripción Basada en la Evidencia	
Dra. Mercedes Amieva Balmori, Dra. Génesis Patricia Martínez Pérez	
CAPÍTULO 10	157
Laxantes. ¿Cuándo, Cómo y Por qué?	
Dr. Enrique Coss Adame, Dra. Ivonne Hurtado Díaz de León	
CAPÍTULO 11	167
Serotoninérgicos	
Dra. Alicia Sofía Villar Chávez, Dr. Daniel Ruiz Romero	
CAPÍTULO 12	179
Neuromoduladores: Lo que el Gastroenterólogo Debe Saber	
Dr. Octavio Gómez Escudero, Dr. Jorge Aquino Matus, Dr. Luis Raúl Valdovinos García	
CAPÍTULO 13	205
Secretagogos Intestinales	
Dr. Miguel Ángel Valdovinos Díaz	
CAPÍTULO 14	213
Rifaximina: Más que un Antibiótico	
Dr. José María Remes-Troche	
CAPÍTULO 15	223
Terapias Herbales	
Dr. Ramón I. Carmona Sánchez, E.M. Daniel I. Carmona Guerrero	
CAPÍTULO 16	237
Aspectos Farmacológicos de la Terapia de Erradicación para <i>Helicobacter pylori</i>. Recomendaciones Prácticas en México	
Dr. Francisco Esquivel Ayanegui	
CAPÍTULO 17	245
Antibióticos para el Manejo de la Infección por <i>Clostridioides difficile</i>	
Dra. Nayeli Xochiquetzal Ortiz Olvera, M.D., Dra. Margarita Camorlinga Ponce, M.D., Dr. Alexis Emanuel Chavarín Meza	
CAPÍTULO 18	269
Fármacos Usados en Patología Anorrectal	
Dr. Noel Salgado Nesme, Dr. Francisco Emmanuel Álvarez Bautista, Dr. Oscar Santes Jasso	

Prólogo

Es un placer presentarles en *Clínicas de Gastroenterología 2024* la obra denominada "**Farmacología Gastrointestinal I**". Un compendio cuidadosamente elaborado, que tiene como objetivo proporcionar a los profesionales de la salud una guía exhaustiva y práctica sobre los fármacos más frecuentemente utilizados en la gastroenterología. Este volumen, bajo la experta edición de los doctores Juan Asbun-Bojalil, José Bandera Quijano y José María Remes-Troche, representa un esfuerzo colectivo de destacados especialistas para llenar un vacío significativo en la literatura médica en español.

En México no existe una obra comparable que aborde de manera tan completa y detallada la farmacología gastrointestinal. Si bien, en inglés se pueden encontrar textos de referencia similares, la falta de acceso a estos recursos en nuestro idioma crea una barrera para muchos profesionales. Este volumen pretende romper esa barrera, ofreciendo información accesible y directamente aplicable a la práctica clínica en nuestro país.

La farmacología es una ciencia esencial que debemos conocer, reconocer y recordar como principio básico de la buena práctica médica. Entender los mecanismos de acción de los fármacos, sus efectos adversos, contraindicaciones y la evidencia que sustenta su uso, es fundamental para proporcionar un tratamiento individualizado y dirigido a los mecanismos fisiopatológicos subyacentes de cada paciente. Este conocimiento no solo mejora la efectividad del tratamiento, sino que, también, minimiza la incidencia de eventos adversos, contribuyendo, así, a la seguridad y bienestar del paciente.

Farmacología Gastrointestinal I se estructura de manera que cada capítulo proporciona una revisión detallada y práctica de una clase terapéutica específica. Desde los principios básicos de la farmacología hasta la posología y disponibilidad de los fármacos en México, este volumen es una herramienta indispensable para el gastroenterólogo moderno. Se abarcan temas fundamentales como los procinéticos, antiácidos y bloqueadores H₂, así como los más recientes avances en inhibidores de la bomba de protones y PCABs. Además, se incluyen revisiones exhaustivas sobre el uso apropiado de antieméticos, antiespasmódicos, antidiarreicos y laxantes, sin olvidar los nuevos desarrollos en secretagogos y serotoninérgicos.

Se analizan también los neuromoduladores y su importancia en el manejo del dolor abdominal y la hipersensibilidad visceral, así como el uso racional de pre y probióticos. Asimismo, el libro ofrece un enfoque práctico sobre la rifaximina, destacando su utilidad más allá de ser un simple antibiótico, y las terapias herbales como Iberogast y menta piperita, proporcionando una visión integradora de tratamientos complementarios. La obra también incluye capítulos dedicados a aspectos farmacológicos cruciales en la terapia de erradicación de *Helicobacter pylori* y en el manejo de la infección por *Clostridioides difficile*.

Este volumen ha sido posible gracias a la colaboración de un grupo selecto de expertos en gastroenterología, quienes han aportado su vasta experiencia y conocimiento para crear un recurso único en su clase. Los editores, Dr. Juan Asbun Bojalil, Dr. José Bandera Quijano y Dr. José María Remes-Troche, han supervisado, cuidadosamente, cada contribución para asegurar la calidad y relevancia del contenido.

Así pues, esperamos que ***Clínicas de Gastroenterología 2024, Farmacología Gastrointestinal I*** se convierta en una referencia esencial para todos los profesionales de la salud dedicados al manejo de enfermedades gastrointestinales. Este libro no solo busca educar, sino, también, inspirar una práctica médica más informada y segura en beneficio de nuestros pacientes.

Les agradecemos por su dedicación y compromiso con la excelencia en la atención médica. Confiamos en que este volumen será una herramienta invaluable en su práctica diaria, mejorando la calidad de vida de quienes confían en nosotros para su cuidado.

Editores:

Dr. Juan Asbun Bojalil
Dr. José Bandera Quijano
Dr. José María Remes-Troche

Prefacio

EDITORES

En este año 2024 la Asociación Mexicana de Gastroenterología (AMG) continuará el proyecto de las Clínicas de Gastroenterología de México iniciado por la gestión anterior, con dos cambios: los editores en jefe serán el Presidente en funciones, el Coordinador del Comité Científico y el Coordinador del Comité de la Revista de Gastroenterología y publicaciones de la AMG, y serán publicados en forma trimestral en número de 4 durante el presente año.

Los temas a cubrir en este año serán los siguientes:

1. Manifestaciones gastrointestinales de enfermedades sistémicas
2. Farmacología gastrointestinal-I
3. Farmacología gastrointestinal-II
4. Aspectos médico-legales que debe conocer el gastroenterólogo

En cada uno de los números se ha invitado a participar a tres editores huéspedes expertos en el tema, que han invitado a su vez a un grupo de gastroenterólogos de diferentes subespecialidades como colaboradores para cubrir los temas más relevantes de cada asignación.

Editores Titulares 2024

Dr. Octavio Gómez Escudero
Dr. José A. Velarde Ruíz Velasco
Dr. Enrique Coss Adame

AMG 2024 / Innovación, Ciencia y Convivencia

Capítulo 1

Principios Básicos de Farmacología: Lo Indispensable

Dr. en C. Juan Asbun Bojalil^A

PUNTOS CLAVE

- La farmacología clínica estudia los efectos de los medicamentos en el ser humano (farmacodinamia), los efectos de los procesos biológicos sobre el medicamento (farmacocinética) y su seguridad (farmacovigilancia).
- Aunque la farmacocinética y farmacodinamia se estudian como procesos independientes, siempre suceden con cierta simultaneidad, por lo que deben analizarse en conjunto para cada familia de medicamentos.
- La correcta prescripción de medicamentos va más allá de conocer su posología (dosis, frecuencia y vía de administración); se deben conocer sus efectos e interacciones con biomoléculas, alimentos y otros medicamentos, así como las constantes y valores bioquímicos que permiten entender sus efectos deseados e indeseados.

GENERALIDADES

Al iniciar el estudio de los medicamentos en el ser humano (farmacología clínica), el primer reto es entender los diversos términos que se emplean en esta ciencia, las traducciones realizadas fuera de contexto y el uso de sinonimias inadecuadas que confunden frecuentemente al lector. Por eso, al avanzar en este capítulo se irá definiendo puntualmente la terminología a emplear de manera correcta (en el alcance de la farmacología clínica). Así que, un medicamento (medicina o droga) es una sustancia química o biológica que se administra intencionalmente en una persona con el fin de prevenir, tratar, paliar o rehabilitar una enfermedad. Este es un principio básico, toda vez que los medicamentos no generan nuevas funciones biológicas, sino que regulan las existentes.

Los medicamentos se administran por diversas rutas, divididas generalmente en parenterales y enterales. Las parenterales, tradicionalmente

^AProfesor Investigador Instituto Eufarm S.C. Ciudad de México, México

incluyen las vías arterial y venosa, respiratoria (inhalación), cutáneas (intradérmica, subdérmica, subcutánea y transcutánea) e intramuscular. Todas ellas con capacidad de lograr efectos sistémicos del medicamento administrado. Las otras vías parenterales, generalmente con efecto local (a veces denominadas tópicas), como las vías ótica, oftálmica, perianal y vaginal, usualmente tienen efectos clínicos limitados al órgano o cavidad en donde fueron administrados. Las enterales tienen como protagonista al sistema digestivo, con vías de administración sublingual, oral y rectal, y también pretenden lograr efectos sistémicos. Todas las vías de administración tienen ventajas y desventajas, y el profesional de la salud que prescribe o administra estos medicamentos debe ser capaz de sacar el mayor provecho de ellas.

Los medicamentos se componen, generalmente, por un principio activo (fármaco) y una serie de aditivos (vehículo, conservador o modificador que permita favorecer su eficacia, seguridad, estabilidad, apariencia o aceptabilidad).¹ Por esta razón, en general, nos referimos a medicamentos antes de ser administrados y a fármacos cuando ya el principio activo se ha liberado (separado) de los aditivos que caracterizaban a la forma farmacéutica dentro del organismo. Estas formas farmacéuticas incluyen tabletas, cápsulas, jarabes, soluciones, suspensiones, geles, parches, polvos, entre muchas otras, y son parte fundamental del proceso de investigación de la eficacia y seguridad de un medicamento. Cuando se manipulan las presentaciones farmacéuticas (trituyendo, cortando tabletas o extrayendo el contenido de cápsulas sin la expresa instrucción del fabricante) se modifican las especificaciones de liberación establecidas para el fármaco, impactando la eficacia y seguridad de un medicamento.

Cuando un medicamento (después de al menos una década de investigación e inversiones cercanas a 1,335 millones de dólares)² sale al mercado por primera vez, se le considera un medicamento innovador. Cuando se vence la patente del medicamento puede decidirse crear un medicamento bioequivalente (definido como un medicamento que contiene el mismo fármaco, concentración, forma farmacéutica y vía de administración). Toda vez que no se ha realizado la misma inversión en investigación y desarrollo que el medicamento innovador, los medicamentos bioequivalentes salen tardíamente al mercado, pero a precios mucho menores. Si se cumplen los requisitos regulatorios establecidos por las autoridades de cada país, se espera que tengan similares características en cuanto a su eficacia y seguridad.

Un principio fundamental en farmacología es entender que los efectos que buscamos en los pacientes se basan en la capacidad del fármaco de “viajar” desde el sitio de administración hasta el sitio donde ejerce

su efecto (órgano blanco). Este viaje dentro del organismo se estudia mediante la farmacocinética y el efecto en el órgano blanco mediante la farmacodinamia.

FARMACOCINÉTICA (LIBERACIÓN, ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO O TRANSFORMACIÓN Y ELIMINACIÓN -LADME-)

Una vez que el medicamento es administrado y dependiendo de los diversos mecanismos de *liberación* de los aditivos (por ejemplo, cambios de pH entre estómago y duodeno separan al fármaco en la vía oral), el fármaco pasa por el proceso de *absorción*. Esta etapa se define, generalmente, como el paso del fármaco desde su sitio de administración hasta el sistema circulatorio y se caracteriza por depender de varios factores como: las propiedades fisicoquímicas del fármaco, la composición y calidad de la forma farmacéutica, las características fisiológicas o patológicas del sitio de administración y la presencia de transportadores transmembranales pasivos y activos. Por ello, un indicador importante de esta etapa es la biodisponibilidad (F) del fármaco, que representa el porcentaje del fármaco administrado que llega a la circulación. Para el caso de la vía oral, en pacientes con tránsito intestinal acelerado es posible que la biodisponibilidad de muchos fármacos disminuya, reflejándose esto en una menor eficacia clínica a igual dosis. En otros casos, la presencia o ausencia de alimentos o fármacos modificadores del pH gástrico pueden influir también en la biodisponibilidad, ya sea por cambios en la capacidad de liberación del fármaco, por su adhesión a proteínas o grasas en la dieta. La rifampicina, por ejemplo, disminuye su biodisponibilidad en presencia de alimentos, mientras que el ondansetrón la aumenta. Otro indicador es la concentración máxima (C_{max}) que alcanza en sangre un fármaco después de una o varias dosis de medicamento. Este indicador se utiliza, combinado con la vida media (ver más adelante), para diseñar los esquemas de dosificación. De ahí la importancia de identificar e instruir a los pacientes en las condiciones de administración idóneas de cada medicamento en particular.

Cuando el medicamento llega al sistema circulatorio, la sangre se encarga de transportarlo a todo el cuerpo en dos fases: la primera, que dura menos de 1 minuto, es el resultado de la velocidad de bombeo del corazón (volumen ventricular izquierdo por latidos/minuto), lo que hace que el fármaco llegue rápidamente al pulmón, hígado, riñón, glándulas endocrinas, sistema nervioso central y el mismo corazón. La segunda fase, más lenta, depende de factores propios de cada órgano (irrigación sanguínea,

estado fisiológico/patológico del órgano, adhesión del fármaco a proteínas plasmáticas). Usualmente, cuando un fármaco se distribuye homogéneamente en el organismo, se habla de un solo compartimento biológico (modelo farmacocinético uni- o monocompartimental) y es clásico de moléculas de bajo peso molecular capaces de atravesar fácilmente las membranas biológicas (incluyendo las barreras hematoencefálicas o fetoplacentarias). Dependiendo de los otros factores, se puede hablar de modelos bi- o tricompartmentales. Aquí, el indicador de distribución más útil es el Volumen Aparente de Distribución (Vd) que permite entender el alcance de la distribución del fármaco, utilizando la cantidad de fármaco administrado entre la concentración plasmática alcanzada. Las distribuciones de fármacos se ven influidas por factores como el peso y proporción de agua corporal total del paciente.

Toda sustancia que ingresa al organismo debe ser eliminada como parte del proceso de homeostasis. Los fármacos no son la excepción, y los diferentes sistemas enzimáticos buscan generar moléculas más hidrosolubles, capaces de ser eliminadas por orina, sudor, exhalación, leche materna o incluso semen; esto se conoce como metabolismo o biotransformación de los fármacos. En esta etapa las reacciones químicas pueden ser de funcionalización (Reacciones fase I, óxido-reducción o microsomales) o de conjugación (Reacciones fase II). Los productos de estas reacciones químicas son metabolitos del fármaco. Dependiendo como cambie su estructura con las reacciones fase I y II, se pueden obtener metabolitos inactivos, con igual o incluso mayor efecto clínico (por ejemplo, la morfina sufre metabolismo fase II, conjugándose con glucoronato crea un metabolito 6 veces más activo que la molécula original), o también pueden ser inefectivos y, tras un metabolismo fase I, convertirse en fármacos activos (el clopidogrel es un profármaco y requiere metabolismo fase I para ser capaz de inhibir la agregación plaquetaria).

Mientras que el sistema más extendido es el asociado a reacciones de fase I y prácticamente cualquier célula es capaz de realizarlas, los hepatocitos son, con mucho, las células con mayor capacidad de metabolismo, por lo que la función hepática se convierte en el principal determinante de la capacidad de biotransformación de un paciente. Por ende, muchos fármacos deben ajustar su dosis con base en la funcionalidad hepática. Desde el punto de vista de la farmacología, lo más importante en esta etapa es conocer los diferentes efectos de la biotransformación sobre la eficacia y seguridad de los fármacos, los diferentes sistemas enzimáticos asociados a este paso y el resultado de la combinación entre fármaco y metabolitos. Por ejemplo, algunas combinaciones de medicamentos con alimentos o con otros medicamentos generan interacciones

farmacocinéticas en el metabolismo por inducir o inhibir los sistemas enzimáticos de fase I.

Aunque el intestino delgado en humanos es el principal sitio de absorción para los fármacos administrados oralmente y el hígado el principal órgano metabolizador de fármacos, poco se reconoce la capacidad de metabolismo de primer paso que tienen las células entéricas. Por ejemplo, las familias de enzimas de citocromo P450 y de UDP-glucuronosiltransferasas (UGT) en intestino están relacionadas a toxicidad inducida por diversos medicamentos utilizados en quimioterapia, dentro de los que se encuentran ciclofosfamida, citarabina, 5-fluoruracilo, así como varios inhibidores de tirosinasa (gefitinib, lapatinib, ponatinib, pazopanib, sunitinib entre otros).³

Tan pronto como el fármaco, ya sea por sus características fisicoquímicas propias o alteradas por la biotransformación, comienza a disminuir su concentración en el organismo, se habla de la etapa de *eliminación*. El concepto de aclaramiento comprende la cantidad de fármaco que se elimina en función del tiempo, y aunque puede calcularse por órgano o compartimento en modelos animales, clínicamente se utiliza el cálculo de vida media (tiempo que tarda en disminuir al 50% la concentración máxima del fármaco en sangre), lo que permite analizar el aclaramiento sistémico. Toda vez que la eliminación por orina es la más común e importante vía de eliminación, la función renal es el principal determinante en esta etapa. Los pacientes que reciben fármacos con efecto sobre la función renal o que dependan de esta para su eliminación, deben ser evaluados mediante la determinación de la depuración de creatinina en orina de 24 horas.⁴ Estados patológicos donde la función está disminuida requieren reducción de dosis o incremento del intervalo de dosificación, acorde a las propiedades farmacocinéticas propias del medicamento.

FARMACODINAMIA (MECANISMOS DE ACCIÓN)

En general, los fármacos pueden modificar funciones biológicas en el organismo debido a sus propiedades fisicoquímicas inespecíficas o a su interacción específica (selectiva) con componentes macromoleculares (receptores). Para el primer caso, los ejemplos más comunes son los antiácidos (desde el carbonato de calcio, el magaldrato, el sucralfato o las sales de bismuto) y los laxantes osmóticos (sales de magnesio y sodio, lactulosa, sorbitol o polietilenglicoles). Los fármacos específicos, interactúan con proteínas endógenas en una combinación de afinidad y selectividad, en algunos casos, estimulando al receptor de manera similar

a las sustancias endógenas (hormonas o neurotransmisores, por ejemplo) y se denominan agonistas farmacológicos, en otros casos, los fármacos impiden la interacción natural del receptor con su ligando natural, comportándose como antagonistas. En general, en la clínica se busca desarrollar fármacos cada vez más selectivos a un grupo de receptores (evitando efectos en otros órganos) y con mayor afinidad (logrando interacciones fármaco-receptor más prolongadas), lo cual se traduce en eficacia y seguridad.

Los receptores, como componentes naturales de las células, sufren cambios a lo largo de la vida de los individuos como parte del ciclo de síntesis, movimiento o degradación celular de las proteínas (recambio de receptores). Esto explica las diferentes respuestas clínicas observadas entre niños y adultos mayores, o a lo largo de un mismo paciente durante el transcurso de una enfermedad crónico-degenerativa. En general, ajuste de dosis o incluso cambio de medicamento permite retomar la eficacia de un tratamiento. Cuando los antagonistas (naturales o farmacológicos) logran desensibilizar al receptor, se genera tolerancia o taquifilaxia (definida como disminución o pérdida de respuesta al fármaco). Clínicamente se observa como la necesidad de incrementar la dosis del medicamento para lograr el mismo efecto. En general, las tolerancias son tratadas retirando el medicamento temporalmente (periodo de descanso).

Los receptores más comúnmente involucrados en la respuesta farmacológica se clasifican acorde a su mecanismo de respuesta.

1. *Receptores que regulan el entorno iónico (canales iónicos)*. Estos pueden estar asociados a voltaje (canales de sodio, calcio, potasio o nucleótidos cíclicos), asociados a agonistas naturales (ligandos) (receptor nicotínico asociado a canal de sodio, receptores a GABA y glicina asociados a canales de cloro o receptores a 5-HT [5-hidroxitriptamina] tipo 3 asociados a canales catiónicos), entre otros.
2. *Receptores que son transportadores activos*. Estos incluyen la superfamilia de ATPasas (incluyen las asociadas a sodio y potasio, las asociadas a calcio, y las asociadas a H⁺/K⁺). Estas últimas, son el blanco terapéutico del omeprazol. Otra superfamilia incluida son los ATPasas que transportan pequeñas moléculas en lugar de iones e incluyen a las glucoproteínas P (P-gp). Estas últimas son importantes ya que su presencia en la membrana apical de las células secretoras puede alterar la cantidad de fármaco en el organismo porque activamente secretan estos a la luz intestinal.
3. *Receptores acoplados a proteínas G*. Esta es la familia de receptores más importante, no solo por ser la mayor familia de proteínas presentes en el genoma humano, sino porque su

regulación farmacológica es el blanco de muchos tratamientos actuales. Incluyen los receptores de acetilcolina, adenosina, adrenalina/noradrenalina, angiotensina, bradicinina, cannabinoides, colecistocinina/gastrina, glutamato, histamina, 5-hidroxitriptamina, leucotrienos, opioides, péptido intestinal vasoactivo y relacionado al gen de calcitonina, prostanoides, somatostatina, taquicinas, vasopresina/oxitocina, entre otros.

4. *Receptores con actividad enzimática propia o asociada.* Estos receptores, al ser activados inician actividad enzimática tipo guanilil ciclasa o tirosinasa. Esto desencadena la activación de la misma proteína del receptor o de otras proteínas acopladas para generar la señal intracelular. Aquí se incluyen los receptores de insulina, factores de crecimiento y péptidos natriuréticos, entre otros.
5. *Receptores nucleares y factores de transcripción.* Normalmente, solo los fármacos o ligandos endógenos lipofílicos de pequeño tamaño interactúan con ellos, ya que deben atravesar la membrana celular y nuclear. Al menos 48 receptores han sido descritos en esta clasificación, e incluyen los receptores de esteroides (estrógenos, progestágenos, andrógenos, gluco- y mineralocorticoides), retinoides, hormonas tiroideas, vitamina D y sus metabolitos activos, y varios ácidos grasos, ácidos biliares y mediadores lipídicos.
6. *Enzimas intracelulares.* La inhibición específica de enzimas tiene como objetivo disminuir el producto de la reacción química asociada a la enzima e, indirectamente, aumenta la concentración del sustrato. Esto se logra por fármacos que actúan directamente inhibiendo a la enzima (reversible o irreversiblemente), haciéndose pasar por sustratos endógenos o funcionando como cofactor regulador de la enzima. Como ejemplos tenemos a la selegilina (inhibidor irreversible de la monoaminoxidasa B, MAO B), al ácido clavulánico (inhibidor irreversible de la beta-lactamasa bacteriana) y al captopril (inhibidor reversible de la enzima convertidora de angiotensina, ECA).

MECANISMOS SELECTOS DE EVENTOS ADVERSOS EN SISTEMA GASTROINTESTINAL

No existen medicamentos 100% seguros; la farmacología clínica establece las evidencias del beneficio y riesgo de los medicamentos para su aplicación en humanos. Así, se conoce mediante la farmacovigilancia (rama de la farmacoepidemiología que estudia la seguridad de los medicamentos) que 10% de todos los eventos adversos asociados a medicamentos se manifiestan en el sistema gastrointestinal. Por ejemplo, se conoce que la metformina (ampliamente usada en el manejo de la

diabetes mellitus) genera alteraciones del gusto, lo cual explica, parcialmente, sus efectos anorexigénicos en los pacientes. Estos eventos adversos pueden explicarse por los mecanismos de acción del fármaco (por ejemplo, el mecanismo de acción de nitratos, antagonistas de canales de calcio, agentes dopaminérgicos o anticolinérgicos disminuye la presión del esfínter esofágico inferior creando reflujo gastroesofágico) o por sus propiedades fisicoquímicas (existen casos de tabletas atrapadas en esófago que crean lesión directa en la mucosa). Por ello, independientemente del medicamento prescrito, los pacientes deben ser instruidos a tomar sus dosis con al menos 200 ml de agua y mantener una posición erguida al menos 30 minutos posteriores a la ingesta.⁵

Aunque poco frecuente (21 casos por 100,000 personas-año), la colitis microscópica inducida por fármacos es otro ejemplo de evento adverso con impacto en sistema gastrointestinal. El uso crónico de inhibidores de bomba de protones (IBPs), antiinflamatorios no esteroides (AINEs) e inhibidores selectivos de recaptura de serotonina (ISRS) se asocian a mayor riesgo de colitis microscópica. Sin embargo, en otros grupos de medicamentos no es tan clara su asociación, debido al limitado número de casos reportados. Los estudios encuentran que los inmunomoduladores (agentes anti-TNFalfa, interferón, lenalidomida y corticosteroides) pueden asociarse hasta 4.71% en los casos de colitis macroscópica inducida por medicamentos. Para el caso de fármacos usados en quimioterapia (basados en taxanos, platino o alcaloides de vinca), se reportan como causa de hasta 8.6% de los pacientes con isquemia colónica. Por lo tanto, se ha vuelto indispensable considerar en la historia clínica el uso de fármacos como parte del diagnóstico diferencial de patologías autoinmunes como enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa.⁶

CONSIDERACIONES FINALES

Tradicionalmente a la farmacología se le entiende y enseña desde dos grandes perspectivas: la farmacocinética y la farmacodinamia. Sin embargo, estos procesos funcionan en paralelo y, en ocasiones, es difícil separar cada etapa de ellas en la práctica clínica habitual. Por lo tanto, el conocimiento a fondo de los medicamentos que prescribimos rutinariamente nos permite adecuar la dosis y la duración del tratamiento acorde a las características particulares de nuestros pacientes. Toda esta información se encuentra resumida en la información para prescribir (IPP) que acompaña los registros sanitarios de los medicamentos y, por tanto, su autorización para comercializarse. Es responsabilidad de la industria farmacéutica la actualización de la información de prescripción sobre

eficacia y seguridad conforme a la experiencia “post-comercialización” del medicamento, responsabilidad del profesional de la salud mantenerse al día en estas actualizaciones y responsabilidad de los pacientes el seguir adecuadamente las instrucciones de su médico tratante. Al final, la farmacología clínica pretende sumar a todos los actores del sistema de salud con el fin único de atender las necesidades no cubiertas de la terapéutica, optimizar el uso de los medicamentos y mantener el balance riesgo/beneficio de estos.

ABREVIATURAS

• **5-HT**: 5-Hidroxitriptamina • **AINE**: Antiinflamatorio No Esteroideo • **ATP**: Adenosina Trifosfato
 • **ATPasa**: Adenosina Trifosfatofosfatasa • **Cmáx**: Concentración Máxima • **ECA**: Enzima Convertidora de Angiotensina • **F**: Biodisponibilidad • **GABA**: Ácido Gamma-Aminobutírico • **IPP**: Información para Prescribir • **IBP**: Inhibidor de Bomba de Protones • **ISRS**: Inhibidor Selectivo de Recaptura de Serotonina.
 • **LADME**: Liberación, Absorción, Distribución, Metabolismo y Eliminación • **MAO**: Monoaminoxidasa
 • **mL**: Mililitros • **P-gp**: Glucoproteínas P. • **pH**: Potencial Hidrógeno o Potencial de Hidrogeniones
 • **TNFalfa**: Factor de Necrosis Tumoral Alfa • **UDP**: Uridina Difosfato • **UGT**: UDP-Gliucoronisiltransferasa
 • **Vd**: Volumen Aparente de Distribución.

REFERENCIAS

1. Artículo 221 de Ley General de Salud. Última modificación publicada en el Diario Oficial de la Federación el 03-enero-2024. <https://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/pdf/LGS.pdf>
2. Wouters, O. J., McKee, M., & Luyten, J. (2020). Estimated Research and Development Investment Needed to Bring a New Medicine to Market, 2009-2018. *JAMA*, 323(9), 844–853. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1166>
3. Tao G et al. Potential role of drug metabolizing enzymes in chemotherapy-induced gastrointestinal toxicity and hepatotoxicity. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology* 2020. 16:11, 1109-1124.
4. Stefani, M., Singer, R. F., & Roberts, D. M. (2019). How to adjust drug doses in chronic kidney disease. *Australian prescriber*, 42(5), 163–167. <https://doi.org/10.18773/austprescr.2019.054>
5. Tesic-Rajkovic S and Radovanovic-Dinic B. Lesions in the oral cavity and esophagus caused by prescribed drugs: a Review. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomou Czech Repub.* 2022. 166 (1): 21-27.
6. Hamdeh S, Micic D and Hanauer S. Drug-induced colitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2021; 19: 1759-1779.

7. Jesús Florez. Farmacología humana. 6ª ed. Editorial Elsevier Mason. 2014 Barcelona, España
8. Laurence Brunton. Goodman & Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica. 14ª ed. Editorial McGrawHill Interamericana de España S.L. 2023. México
9. Bertram Katzung. Farmacología básica y clínica. 15ª ed. Ed. McGrawHill Lange. 2021, México.

Capítulo 2

Procinéticos: ¿Cuándo Usarlos Adecuadamente?

Dr. Bryan Adrián Priego Parra^A, Dra. Eliana Carolina Morel Cerda^B, Dra. Karla Rocío García Zermeño^C

PUNTOS CLAVE

- La relamorelina es un análogo sintético de grelina, actúa sobre el vaciamiento gástrico y el tránsito intestinal. Está indicada para gastroparesia, íleo postoperatorio y estreñimiento crónico idiopático, sin embargo, no está disponible en México ya que sigue en fase de estudios.
- Los agonistas colinérgicos incluyen la neostigmina, para pseudo-obstrucción colónica aguda, la piridostigmina, indicada en pseudo-obstrucción intestinal crónica, y la acotiamida, para la dispepsia funcional con eficacia demostrada en Japón; están disponibles en México como solución inyectable (neostigmina) y tabletas (piridostigmina y acotiamida).
- El agonista de receptor muscarínico, betanecol, mejora el vaciamiento gástrico y las contracciones peristálticas esofágicas, sin embargo, no está disponible en México.
- Las azapironas, como buspirona y tandospirona, son agonistas 5-HT_{1A} ansiolíticos que mejoran la acomodación gástrica y los síntomas postprandiales en la dispepsia funcional; en la actualidad, ninguna está disponible en México.
- Los antagonistas de receptores de dopamina (metoclopramida, domperidona, levosulpirida, itoprida) son fármacos que bloquean los receptores de dopamina en distintas partes del cuerpo, incluyendo el sistema nervioso central y el tracto gastrointestinal. Son los procinéticos más utilizados en gastroparesia y dispepsia funcional, ampliamente disponibles en México.
- Los agonistas de receptores 5HT₄, como tegaserod, mosaprida, prucaloprida, velusetrag, renzaprida, están indicados en dispepsia funcional, estreñimiento y gastroparesia, la mayoría con buen perfil de eficacia y seguridad.

DEFINICIÓN

Los agentes procinéticos son fármacos que promueven la motilidad gastrointestinal. Este capítulo aborda sus principales características y su utilidad clínica en el tratamiento de trastornos de la motilidad gastrointestinal.

^AInstituto de Investigaciones Médico-Biológicas, Universidad Veracruzana, Veracruz, México.

^BHospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. Departamento de Gastroenterología, Guadalajara, México.

^CInstituto de Investigaciones Médico-Biológicas, Universidad Veracruzana, Veracruz, México.

Los agentes procinéticos se administran por vía intravenosa, subcutánea u oral, y se utilizan para tratar principalmente:

- Náusea y vómito.
- Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE).
- Gastroparesia.
- Trastornos motores gastrointestinales como síndrome de Ogilvie.
- Estreñimiento crónico idiopático.

CLASIFICACIÓN

Las diferentes clases farmacológicas de los procinéticos se describen en la tabla 1.

Tabla 1. Clasificación de los procinéticos

Clase Farmacológica	Fármacos
Inhibidores de colinesterasa	Piridostigmina, neostigmina, acotiamida
Agonista de receptor Ghrelina	Relamorelina
Agonista de receptor de motilina	Eritromicina, azitromicina, mitemcinal
Agonista de receptor muscarínico	Betanecol
Agonista de receptor 5-HT4	Tegaserod, mosaprida, prucaloprida, velusetrag, renzaprida
Antagonista de dopamina 2	Metoclopramida, domperidona, itoprida, levosulpirida, cleboprida
Agonista 5-HT1A	Buspirona, tandospirona

ANTAGONISTAS DE RECEPTORES DE DOPAMINA

Son fármacos que bloquean los receptores de dopamina en distintas partes del cuerpo, incluyendo el sistema nervioso central y el tracto gastrointestinal, impidiendo así los efectos de la dopamina, un neurotransmisor clave en la regulación de la motilidad gastrointestinal, el estado de ánimo y otras funciones. La dopamina inhibe la liberación de acetilcolina, disminuyendo la contracción muscular y la propulsión.

METOCLOPRAMIDA

Definición: Metoclopramida (MTC), antagonista de los receptores de dopamina que se destaca por su capacidad para aumentar la motilidad gástrica. Este fármaco ha sido empleado durante casi cinco décadas como un antiemético y agente gastroprocinético. Su aplicación tradicional incluye el manejo de náusea y vómito inducidos por cirugías, quimioterapia, embarazo y para facilitar la lactancia.

Mecanismo de Acción: La MTC actúa, principalmente, como un antagonista del receptor de dopamina D2, tanto a nivel central, como periférico. Adicionalmente, exhibe antagonismo sobre el receptor 5HT3 y actividad agonista en el receptor 5HT4. Estas acciones contribuyen a incrementar la contractilidad antral y el tono del fondo y cuerpo gástrico, elevando la presión interna del estómago y, levemente, el tono del esfínter esofágico inferior. Asimismo, mejora el tono y transporte en el intestino delgado.¹

Indicaciones y Evidencia Clínica: La metoclopramida es el primer y único fármaco aprobado por la FDA para el tratamiento de la gastroparesia diabética (GP).² La vía parenteral se encuentra aprobada para control de náusea y vómito para pacientes en quimioterapia. De manera "off-label", se utiliza en el posoperatorio para casos de náusea y vómito donde la succión nasogástrica está contraindicada, así como en el tratamiento a corto plazo de la migraña. Es el único fármaco autorizado para el tratamiento de la hiperémesis gravídica y gastroparesia (GP) en mujeres embarazadas.³ También se ha mostrado eficaz para el tratamiento de la náusea en pacientes críticos con enfermedad hepática avanzada.⁴

En una reciente revisión sistemática y metaanálisis que evaluó la eficacia y seguridad de fármacos para el tratamiento de la GP, la MTC fue el fármaco más eficaz para el tratamiento de náusea (RR 0.46; IC 95%, 0.21-1; P-score=0.95), plenitud (RR 0.67; IC 95%, 0.35-1.28; P-score=0.86) y distensión (RR 0.53; IC 95%, 0.30-0.93; P-score=0.97).⁵ En otro metaanálisis mediante un estudio bayesiano de redes, se reportó que la MTC tuvo la mejor probabilidad de la superficie bajo la curva de clasificación acumulativa (SUCRA) al comparar procinéticos para el tratamiento de la dispepsia funcional.⁶ En el más reciente metaanálisis de redes en el que compararon procinéticos para el tratamiento de la dispepsia funcional (DF) encontraron que la MTC tuvo una eficacia total mayor a la mosaprida (OR 3.53, IC 95%, 1.70-7.47), domperidona (OR 2.29, IC 95%, 1.16-4.63), itoprida (OR 2.77, IC 95%, 1.41-5.59), acotiamida (OR 2.63, 95%IC, 1.33-5.36) y placebo (OR 5.68, IC 95%, 2.98-11.10). Sin embargo, tuvo la misma eficacia que la cinitaprida (OR 1.62, IC 95%, 0.73-3.53).⁷

Por otra parte, la combinación de MTC en dosis bajas con eritromicina se ha mostrado como el mejor protocolo para incrementar el vaciamiento gástrico en pacientes críticos con ventilación asistida.⁸ La reciente aprobación del uso de MTC en forma de aerosol nasal marca un avance significativo en su administración, ofreciendo una vía de absorción sistémica que prescinde del proceso gastrointestinal. Este método garantiza la entrega eficaz de dosis terapéuticas, aun en situaciones de vómitos intensos, lo que representa un potencial considerable para minimizar la necesidad de hospitalizaciones.^{9,10}

Efectos adversos: Los efectos adversos incluyen somnolencia, mareo, diarrea, depresión, y una gama de síntomas extrapiramidales como torticolis, trismos, opistótonos, acatisia, distonía, crisis oculógira, laringoespasma, hiperprolactinemia, síntomas parkinsonianos y síndrome neuroléptico maligno. La MTC se considera como un fármaco de “caja negra” porque su uso mayor a 12 semanas se asocia con discinesia tardía irreversible.¹¹ Mientras que, generalmente, se reporta que el riesgo de discinesia tardía es 1-10%, recientemente se ha reportado un riesgo menor, estimándose en 0.1% por 1000 años de paciente.¹² Los grupos de alto riesgo incluyen mujeres de edad avanzada, personas con diabetes, pacientes con falla renal o hepática y uso concomitante de fármacos antipsicóticos.

Interacciones Medicamentosas: La MTC disminuye la efectividad de agonistas dopaminérgicos como la bromocriptina y cabergolina, y puede incrementar los niveles sanguíneos de aspirina, elevando el riesgo de toxicidad. Asimismo, facilita la absorción de bupropión y sus metabolitos, aumentando la concentración sérica de algunos medicamentos debido a la inhibición de la enzima CYP2D6. Se debe evitar el uso simultáneo de MTC con antipsicóticos o inhibidores de CYP2D6, como la fluoxetina, debido al potencial de desarrollar síndrome neuroléptico maligno y mayor riesgo de efectos extrapiramidales. El efecto sedante puede ser potenciado por el alcohol, morfina y derivados, ansiolíticos, antihistamínicos H1 sedantes, barbitúricos y clonidina. Administrada vía intravenosa puede prolongar la acción de mivacurio y suxametonio.¹³

Posología: Se aprueba su administración de 10 mg IV/IM cada 8 horas, hasta un máximo de 12 semanas, con una dosis diaria no superior a 40 mg. En población geriátrica se recomienda iniciar con dosis de 5 mg, y ajustar según necesidad y tolerancia.

Disponibilidad en México: La metoclopramida está disponible en México en la presentación de comprimidos de 10 mg, solución oral de 1 mg/ml, y solución inyectable de 10 mg/2 ml.

DOMPERIDONA

Definición: La domperidona es un antagonista de los receptores de dopamina tipo 2 (D2), actúa, predominantemente, en el ámbito periférico. Este fármaco se distingue por su capacidad para mitigar síntomas gastrointestinales sin penetrar significativamente la barrera hematoencefálica. Es considerado como un tratamiento de segunda línea para la GP.

Mecanismo de Acción: Funciona como un antagonista selectivo de los receptores D2, con afinidad en D3, comparte un mecanismo de acción similar al de la MTC. Su efecto se centra en mejorar la motilidad y el vaciamiento gástrico. Su actividad antiemética se relaciona con el bloqueo del receptor de dopamina a nivel de la zona de disparo y a nivel gástrico.

Indicaciones y Evidencia Clínica: En un estudio multicéntrico donde se incluyeron sujetos afectados por GP, así como individuos que presentaban síntomas de GP, pero con un vaciamiento gástrico normal, los resultados demostraron que los pacientes tratados con domperidona experimentaron una mejora significativa en varias dimensiones: puntuación total del índice de síntomas cardinales de la gastroparesia (P=0.003), náusea (P=0.003), saciedad temprana (P=0.005), dolor abdominal superior (P=0.04), puntuación de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (P=0.05) y la puntuación en la evaluación de la calidad de vida de pacientes con trastornos gastrointestinales superiores (P=0.05), en comparación con aquellos sujetos que no fueron tratados con domperidona. Estos hallazgos sugieren que el tratamiento con domperidona ofrece un efecto moderado, pero clínicamente significativo, en la mejora de la gastropatía diabética.¹⁴

En un metaanálisis de redes y revisión sistemática reciente, diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de diversos fármacos utilizados en el tratamiento de la GP diabética, se encontró que la domperidona tuvo el segundo lugar en efectividad para el manejo global de los síntomas. (RR 0.068, IC 95%, 0.48-0.98, P-score de 0.76), solo superado por la cloboprida.¹⁵ Su uso en la Unión Europea se encuentra aprobado para el tratamiento a corto plazo de náusea y vómito.¹⁶ El tratamiento con altas dosis de domperidona (40-120 mg/d) ha mostrado mejorar los síntomas de GP en pacientes refractarios a otras terapias, con un satisfactorio perfil de seguridad cardiovascular.¹⁷

Efectos Adversos: La domperidona se ha asociado con arritmias cardíacas, por lo que se recomienda que sea evitada si el intervalo QTc corregido es >470 ms en hombres y >450 ms en mujeres.¹⁷ En el último metaanálisis sobre los efectos adversos de domperidona para el

tratamiento de la GP se reportaron eventos cardiovasculares: palpitaciones (15%), dolor torácico (3%), prolongación del QTc (1-27%), síncope (1%); eventos neurológicos no extrapiramidales: somnolencia (3-29%), mareo (2-3%), cefalea (4-8%), ansiedad (1%); eventos neurológicos extrapiramidales: acatisia (22%), temblor de manos (1%), inquietud (1%); eventos endocrinos: hiperprolactinemia (100%), secreción mamaria (2%).¹⁸ El riesgo cardiaco es mayor en pacientes mayores de 60 años o en aquellas personas que reciben dosis de más de 30 mg/d, por lo que se recomienda cautela en estos grupos.¹⁹

Interacciones medicamentosas: La domperidona interactúa, especialmente, con fármacos que inhiben al citocromo P450-3A4 (incluyendo algunos antieméticos y antidepressivos) que pueden incrementar los niveles séricos de la domperidona y asociarse con mayor riesgo cardiovascular. También debe evitarse el uso combinado con otros fármacos que puedan alargar el intervalo QT (algunos antibióticos, antifúngicos, azoles y ondansetrón).

Posología: Para el tratamiento de síntomas de dispepsia o GP se recomienda iniciar el tratamiento con una dosis de 10 mg 3 veces al día, con la posibilidad de aumentar hasta 20 mg 3 veces al día, según la necesidad y tolerancia del paciente.²⁰

Disponibilidad en México: En México la domperidona se comercializa en cápsulas de 10 mg, comprimidos de 10 mg, suspensión oral de 1mg/ml y comprimidos de 10 mg recubiertos con película. Además, está disponible una presentación en tabletas de liberación prolongada de 60 mg.

SULPIRIDA

Definición: La sulpirida (SPR) es un derivado de benzamida modificado que se caracteriza por su baja solubilidad en agua y limitada capacidad de permeabilidad intestinal, tiene una absorción gastrointestinal lenta y es poco eficiente tras su administración oral, lo que conduce a una biodisponibilidad del 30% y una vida media de entre 6 a 8 horas.²¹

Mecanismo de Acción: La SPR actúa inhibiendo los receptores presinápticos de dopamina D2 cuando se administra en dosis comunes de 100-800 mg diarios y afecta a los receptores postsinápticos de dopamina D2 con dosis que exceden los 800 mg. Además, tiene cierta capacidad de unión a los receptores D3, aunque muestra escasa o nula afinidad hacia

los receptores histaminérgicos (H1), adrenérgicos ($\alpha 1$, $\alpha 2$), colinérgicos, o a los de ácido gamma-aminobutírico (GABA).²²

Indicaciones y Evidencia Clínica: La SPR ha mostrado tener efectos analgésicos, antieméticos, sedantes e hipnóticos. Se ha establecido como una opción terapéutica predominante para tratar un espectro amplio de psicopatologías: ansiedad, depresión, fobias, manías, somatización y esquizofrenia. No obstante, se ha evidenciado su utilidad en la mejora de síntomas asociados con la DF y el estado anímico de los pacientes, a través de la modulación de la actividad dopaminérgica, tanto a nivel central, como periférico. Esta evidencia sugiere su potencial aplicación en el tratamiento del dolor visceral crónico, siendo particularmente beneficioso en pacientes que presentan trastornos neuropsiquiátricos concurrentes. En un estudio donde se comparó la administración de 50 mg de itoprida vs 50 mg de sulpirida 2 veces al día para el tratamiento del síndrome de dolor epigástrico crónico, se reportó que, tras 12 semanas, 73.3% de los pacientes mejoraron del dolor abdominal con la SPR vs 6.6% del grupo de itoprida. Concluyendo que la señalización alterada en la dopamina podría mediar el dolor crónico epigástrico a nivel local y central.²³ En la última revisión sistemática donde se evaluó la eficacia de fármacos para la DF, sulpirida y levosulpirida fueron los fármacos más eficaces para el manejo de los síntomas.²⁴

Efectos Adversos: La SPR se asocia con efectos adversos que afectan sistemas neuropsiquiátrico, endócrino, cardiovascular, además de provocar eventos tromboembólicos, trastornos del movimiento, efectos dermatológicos, y alteraciones sexuales y metabólicas. Los más frecuentes son sedación, mareo e hiperprolactinemia. Otros efectos adversos incluyen: agitación, acatisia, confusión, amenorrea, galactorrea, arritmias, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, distonía, discinesia tardía, dermatitis exfoliativa, estreñimiento, xerostomía, y cambios en peso y glucosa. Infrecuentemente, puede causar síndrome neuroléptico maligno y muerte súbita, destacando la importancia de una monitorización cuidadosa.²⁵

Interacciones Medicamentosas: La SPR interactúa con varios medicamentos, aumentando los efectos sedantes e hipotensivos con sustancias como el alcohol, anestésicos, ansiolíticos, analgésicos y antihipertensivos. Eleva el riesgo de arritmias ventriculares al combinarse con antiarrítmicos, antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos y betabloqueadores. Puede disminuir la eficacia de antiepilépticos, incrementar la concentración de antipsicóticos con antivirales, y aumentar el riesgo de reacciones distónicas con cocaína. Los dopaminérgicos y simpaticomiméticos ven

alterados sus efectos, y ciertos medicamentos para úlceras, como la cimetidina, pueden intensificar los efectos antipsicóticos, mientras que el sucralfato reduce la absorción de sulpirida. Está contraindicado su uso junto con levodopa.²⁶

Posología: Para el tratamiento de dispepsia funcional y síndromes de dolor epigástrico crónico, se recomienda 50-100 mg VO cada 8 horas.

Disponibilidad en México: Se encuentra disponible en forma de cápsulas de 50 mg y en tabletas de 50 mg y 200 mg.

LEVOSULPIRIDA

Definición: La levosulpirida (LSP) es el enantiómero levorrotatorio de la SPR. La LSP es un agente procinético que amplifica la presión del esfínter esofágico inferior de una forma rápida.²⁷

Mecanismo de Acción: La LSP bloquea eficazmente los receptores dopaminérgicos D2 y exhibe propiedades de agonista parcial D2 a dosis reducidas. Este mecanismo no solo promueve la relajación del fondo gástrico y disminuye la contractilidad del antro gástrico, potenciando así la actividad motora gástrica durante la digestión, sino que, también, ofrece beneficios antieméticos centrales. Adicionalmente, interactúa con receptores 5-HT4 y, en una escala menor, con los 5-HT3, distinguiéndose por su ausencia de actividad anticolinérgica, lo que subraya su perfil farmacológico selectivo y su potencial terapéutico en el tratamiento de trastornos gastrointestinales y psiquiátricos.²⁸

Indicaciones y Evidencia Clínica: Distintos estudios destacan la eficacia de la LSP a dosis de 25 mg/d en el manejo de la DF. Se ha reportado mejoría significativa en puntaje global de síntomas, particularmente, en contextos de dismotilidad y en DF no especificada. Además, se ha demostrado mejoría en el vaciado gástrico y biliar que correlaciona con mejoría de los síntomas. Específicamente, se ha demostrado eficaz en el dolor abdominal, distensión abdominal, saciedad temprana, y episodios de náusea y vómito.²⁸ En un estudio que comparó la eficacia de 15 mg de LSP, 10 mg de domperidona y 10 mg de metoclopramida se encontró que la mejoría de los síntomas de dispepsia fue mayor en el grupo de LSP a las 4 semanas. También se ha mostrado que la LSP es superior para el control de la náusea y vómito inducido por quimioterapia.²⁷

Efectos Adversos: Por lo general, el tratamiento con LSP es bien tolerado, los efectos adversos incluyen: hiperprolactinemia, galactorrea, somnolencia, sedación, fatiga y cefalea. En menor medida, se ha reportado incremento de peso, estreñimiento, arritmias cardíacas, alteraciones menstruales y síntomas extrapiramidales como temblor, rigidez, síndrome de piernas inquietas, y síndrome neuroléptico maligno.²⁹⁻³¹

Interacciones Medicamentosas: El efecto de LSP es antagonizado por fármacos narcóticos, anticolinérgicos y analgésicos. Es potenciado por opioides, benzodiazepinas, antihistamínicos, sedantes y alcohol. Se debe evitar su uso en combinación con otros fármacos que actúen en el sistema dopaminérgico, así como con fármacos conocidos por incrementar el intervalo QT.

Posología: Para el tratamiento de síntomas de dispepsia, náusea y vómito, se recomienda su uso mediante la administración vía oral de 25 mg 3 veces al día (20 minutos antes de los alimentos) durante 4-8 semanas.

Disponibilidad en México: La LSP se encuentra disponible en México en forma de comprimidos de 25 mg y en solución oral de 25 mg/ml.

ITOPRIDA

Mecanismo de Acción: La itoprida tiene un doble mecanismo de acción, es antagonista de D2 e inhibidor de la acetilcolinesterasa con efecto procinético sobre la motilidad gástrica.

Indicaciones y Evidencia Clínica: Un estudio prospectivo y multicéntrico en 587 sujetos con dispepsia funcional a los cuales se les indicó itoprida 50 mg 3 veces al día antes de los alimentos por 4 semanas demostró una tasa de respuesta sintomática del $69.2\% \pm 26.5\%$, respecto al puntaje basal ($p < 0.001$).³² Asimismo, en un metaanálisis se incluyeron 2,620 pacientes y se evaluó el efecto terapéutico de itoprida vs otros procinéticos en el tratamiento de la DF. Comparado con los grupos controles, la itoprida tuvo valores de RR superiores a 1.11 ($p = 0.006$) para valoración global del paciente, 1.21 ($p = 0.02$) para plenitud posprandial y 1.24 ($p = 0.04$) para saciedad temprana.³³ En un estudio aleatorizado más reciente, en 100 pacientes con síndrome de distrés posprandial la itoprida (100 mg 3 veces al día) no demostró mejoría sintomática a las 8 semanas, comparado con placebo ($p = 0.6$).³⁴ Otra indicación de itoprida, es en el contexto de GP,

específicamente, de etiología diabética. En un estudio doble ciego, cruzado y controlado por placebo, en 25 pacientes con GP diabética, la itoprida (200 mg 3 veces al día) demostró una tendencia en acelerar el vaciamiento para sólidos y líquidos ($p < 0.03$).³⁵ En otro estudio observacional en pacientes con GP diabética, la itoprida (150 mg al día) redujo los síntomas de dismotilidad gástrica, tales como náusea, plenitud posprandial y saciedad temprana ($p < 0.001$).³⁶

Eventos Adversos: Suelen ser leves a moderados, y los más frecuentemente reportados son náusea, dolor abdominal y diarrea. No genera cambios en el electrocardiograma, sin prolongación del intervalo QTc. Los niveles de prolactina se pueden elevar durante el tratamiento con itoprida comparado con placebo, aunque sin manifestaciones clínicas.³⁷

Interacciones Medicamentosas: La administración conjunta de itoprida con agentes anticolinérgicos puede disminuir la eficacia terapéutica de estos fármacos.

Posología: La dosis recomendada es de 50 mg 3 veces al día (150 mg dosis diaria total), administrados 20-30 minutos antes de los alimentos.

Disponibilidad en México: Se encuentra disponible en la presentación de tabletas de 50 mg de clorhidrato de itoprida.

CLEBOPRIDA

Mecanismo de Acción: Es una benzamida no selectiva con gran afinidad por los receptores D2, D3 y D4, por lo tanto, actúa como antagonista de receptores de dopamina.³⁸

Indicaciones y evidencia clínica: En una revisión sistemática y metaanálisis reciente de fármacos para GP, en 29 estudios controlados (3,772 pacientes), la cleboprida obtuvo el primer lugar en eficacia sobre síntomas globales (RR 0.30; IC 0.16-0.57), seguido por domperidona.³⁹

Eventos Adversos: Se han reportado efectos adversos como diarrea, reacciones extrapiramidales, parkinsonismo, distonía hemifacial, discinesia tardía, distonía tardía y distonía aguda cervical.⁴⁰

Interacciones Medicamentosas: Disminuye el efecto terapéutico de la digoxina y la cimetidina. Los efectos sedantes de la cleboprida se pueden

potencializar si se administra en conjunto con hipnóticos, narcóticos o alcohol. El riesgo de reacciones adversas puede aumentar en combinación con IMAO. Se contraindica en pacientes con enfermedad de Parkinson y trastornos extrapiramidales.⁴¹

Posología: La dosis recomendada es de 500 µg 3 veces al día por vía oral, antes de los alimentos.

Disponibilidad en México: Se encuentra disponible en comprimidos de 500 µg, en cápsulas combinado con simeticona (cleboprida 0.5 mg/simeticona 200 mg), y en solución pediátrica (6.25 mg/100 ml gotas).

AGONISTAS DE MOTILINA

Los agonistas de motilina son fármacos que imitan la acción de la motilina interactuando de manera selectiva con su receptor para producir efectos fisiológicos similares. La motilina es un péptido endógeno expresado, casi exclusivamente, en el tracto GI. Es secretada principalmente por las células M duodenales y yeyunales. Tiene un papel esencial en la regulación motora del tracto GI, particularmente, al estimular la motilidad gástrica durante el ayuno mediante la iniciación de los complejos motores migratorios (CMM). La motilina también afecta la presión del EEI, la motilidad y la acomodación gástricas en el tracto GI, además, induce una descarga biliar en el duodeno permitiendo la contracción de la vesícula biliar, secreción de pepsina en el estómago, pancreática y producción de insulina.⁴²

ERITROMICINA

Definición: La eritromicina (ERM) es un antibiótico tipo macrólido catalogado como polihidroxilactona cetónica y fue inicialmente aislado de la cepa de *Saccharopolyspora erythrae*.⁴² Aunque ha estado disponible para el uso clínico desde 1950, no fue sino hasta 1990, que se empezaron a reconocer y emplear sus propiedades procinéticas. En la actualidad, se le considera como un tratamiento potente y eficaz contra los síntomas de GP.

Mecanismo de Acción: La ERM tiene su efecto procinético al actuar como agonista de motilina. Acelera el vaciamiento gástrico para promover el paso de comida y de material no digerido desde el estómago al duodeno.

El mecanismo principal involucra la liberación de acetilcolina desde los nervios motores colinérgicos intestinales.⁴²

Indicaciones y Evidencia Clínica: En la práctica clínica, la ERM puede ser usada para tratar náusea, vómito, síntomas de GP (diabética, posquirúrgica o idiopática), y para mejorar la limpieza del estómago, secreciones y sangre, antes de procedimientos endoscópicos.⁴³ También puede ser usada de forma segura para la gastroparesia refractaria después del trasplante de intestino delgado.⁴²

Efectos Adversos: Los efectos adversos incluyen: dolor abdominal, náusea y diarrea. Además, la ERM es conocida por prolongar el intervalo QT, incrementar el riesgo de *torsades de pointes* y muerte súbita cardíaca.⁴⁴ Al ser un antibiótico, existe preocupación sobre cambios en el microbioma con la administración a largo plazo. Algunos estudios realizados en niños han mostrado que la ERM puede asociarse con disbiosis intestinal.⁴³

Interacciones Medicamentosas: La ERM inhibe la isoenzima citocromo p4503A4, por lo que, al combinarse con otros inhibidores de la misma enzima, como antifúngicos tipo azoles, diltiazem y verapamilo, incrementa hasta cinco veces el riesgo cardíaco.⁴⁵

Posología: La administración IV/VO de ERM se ha recomendado como terapia procinética en pacientes hospitalizados. La eficacia a largo plazo se ve limitada por la taquifilaxia. Se han utilizado dosis desde 100-125 mg 2-3 veces por día, hasta 250-500 mg cada 8 horas durante 2 a 4 semanas.^{46,47} En la forma intravenosa se recomienda 1.5-3 mg/kg en infusión durante 45 min cada 6-8 horas durante pocas semanas.⁴⁸

Disponibilidad en México: La ERM se encuentra disponible en México en forma de tabletas de 250 y 500 mg, en suspensión oral en presentaciones de 125 mg, 250 mg/5 ml y 500 mg/5 ml, en cápsulas de 250 mg, en suspensión en dosis de 125 y 250 mg, en gránulos para suspensión y en comprimidos de 1.5 mg.

AZITROMICINA

Definición: La azitromicina (AZM) es una azalida, una subclase de macrólidos derivados de la eritromicina con un átomo de nitrógeno sustituido con metilo, incorporado en el anillo de lactona.⁴⁹ Tiene actividad inmunomoduladora y antiinflamatoria que ha sido utilizada para el

tratamiento de la GP. Al carecer de inhibición de P450, presenta un mejor perfil de seguridad en comparación con la ERM. Se ha demostrado que es una alternativa útil y equivalente a la ERM.⁵⁰ Además, presenta menores interacciones farmacológicas, mayor vida media y pocos eventos adversos.⁵¹

Mecanismo de Acción: La AZM puede unirse y activar el receptor recombinante humano de motilina y facilitar la actividad colinérgica. El mecanismo de acción es similar al de la eritromicina.⁵²

Indicaciones y Evidencia Clínica: Su uso como procinético muestra evidencia clínica en GP y en dismotilidad del intestino delgado. También se ha sugerido que tiene potencial en trastornos de la motilidad GI superior como enfermedad por reflujo gastroesofágico, o para reducir la exposición esofágica al ácido en pacientes que han recibido trasplante de pulmón o aquellos con hernia hiatal.⁵² Se ha observado que induce más ondas del CMM en el duodeno en comparación con la ERM.⁵³ No existen estudios clínicos aleatorizados en comparación con placebo que hayan evaluado la eficacia como procinético.⁵⁴

Efectos Adversos: La AZM en comparación con otros macrólidos es el antibiótico que tiene el menor potencial de arritmias. Los efectos adversos reportados con AZM son poco frecuentes, pero incluyen malestar abdominal, náusea, cefalea, vómito y diarrea.^{50,55}

Interacciones Medicamentosas: La AZM no está involucrada con interacciones fármaco-fármaco significantes. Sin embargo, debe ser usada con precaución al administrarse en conjunto con otros fármacos que prolongan el intervalo QT. Se ha sugerido monitorear el INR cuando se coadministra con warfarina. Puede aumentar la farmacocinética del everolimus y potenciar la toxicidad de la digoxina y colchicina. Además, puede aumentar el riesgo de rabdomiólisis con las estatinas, y disminuir su concentración al ingerirse con antiácidos.⁵⁶

Posología: Como procinético, se han sugerido dosis de 250 a 500 mg al día, se ha observado que 500 mg causan mejor amplitud y duración de la actividad antral.⁵⁷ Existen pocos estudios con respecto al uso de azitromicina como procinético.^{58,59}

Disponibilidad en México: Se encuentra disponible en forma de tabletas de 250 y 500 mg, en cápsulas de 500 mg, en suspensión de 600 mg, 900 mg, 40 mg/ml, 200 mg/5ml, 4 g y en solución inyectable de 500 mg/5 ml.

MITEMCINAL

Definición: El mitemcinal, también conocido como GM-611, fue un agonista de motilina, ácido resistente, sin actividad antibiótica, derivado de la eritromicina que fue desarrollado por el laboratorio Chugai como tratamiento potencial de trastornos de la motilidad, esofagitis, dispepsia no ulcerosa y gastroparesia diabética; sin embargo, los estudios de fase II no mostraron mejoría con respecto al placebo, por lo que no se continuó con la investigación.

Mecanismo de Acción: Similar al de la eritromicina, sin actividad antibiótica.

Indicaciones y Evidencia Clínica: Actualmente el fármaco se encuentra discontinuado. Mostró eficacia en modelos animales y en pacientes con GP como procinético, demostrando acelerar el vaciamiento gastrointestinal sin causar taquifilaxia. Sin embargo, no superó la fase II de investigación.^{60,61}

Efectos Adversos: En los primeros estudios clínicos aleatorizados, algunos individuos mostraron diarrea, dispepsia e incremento en glucosa sérica. Resto de efectos adversos no disponibles.⁶²

Interacciones Medicamentosas: No disponible.⁶²

Posología: Mostró eficacia con 10, 20 o 30 mg 2 veces al día, de forma dosis dependiente.

Disponibilidad en México: No disponible

AGONISTAS DE GHRELINA

RELAMORELINA

Definición: Es un análogo sintético de la ghrelina pentapéptido con un peso molecular de 791 Da, con una potencia mejorada, estabilidad plasmática y vida media circulante.⁶²

Mecanismo de Acción: Los estudios en animales *in vivo* han demostrado un efecto dependiente de la dosis de la ghrelina en el vaciamiento gástrico y el tránsito intestinal. Estos estudios han mostrado que la ghrelina

aumenta la función motora gástrica a través de múltiples vías, incluida la acción directa en el sistema nervioso entérico mediante la señalización vagal, y al cruzar la barrera hematoencefálica y afectar la función vagal en el sistema nervioso central. Actúa mediante la unión al receptor de la hormona secretagogo del crecimiento (GHS)-1a (o ghrelina) y se ha demostrado que es casi seis veces más potente que la ghrelina en la activación del receptor GHS-1a.⁶²

Indicaciones y Evidencia Clínica: Debido a su papel como un procinético potente, la relamorelina está siendo aún investigada para su uso en casos de gastroparesia, íleo posoperatorio (POI) y estreñimiento crónico idiopático (ECI).⁶³

Se han realizado cuatro ensayos controlados, aleatorizados (RCT) entre 2013 y 2017 para probar la eficacia y seguridad de la relamorelina. Shin *et al.* llevaron a cabo dos RCT en 2013.^{64,65} Ambos fueron estudios cruzados, doble ciego donde a los pacientes se les administró una dosis única de relamorelina o placebo, uno de ellos incluyó pacientes con diabetes tipo 1 y retraso en el vaciamiento gástrico, el segundo incluyó pacientes con diabetes tipo 2 y retraso en el vaciamiento gástrico. El primer estudio mostró que la relamorelina redujo significativamente las puntuaciones de GCSI-DD, así como náusea, vómito, plenitud y dolor en comparación con el placebo. El segundo estudio mostró evidencia significativa de mejoría en el tiempo de vaciamiento gástrico para sólidos en el grupo de relamorelina en comparación con el placebo, y el fármaco fue bien tolerado sin efectos adversos graves.

Lembo *et al.* llevaron a cabo un ensayo controlado aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico de 204 pacientes con diabetes y GP, donde los pacientes recibieron dosis dobles diarias de relamorelina o placebo durante 28 días. En comparación con el grupo placebo, el grupo de relamorelina con dosis de 2 veces al día mostró, de forma significativa, un tiempo reducido de vaciamiento gástrico, así como una reducción en la frecuencia y gravedad del vómito.⁶⁶

El último RCT fue realizado por Camilleri *et al.*, en 2017, fue multicéntrico con 393 pacientes con diabetes y GP, los cuales fueron asignados aleatoriamente a un grupo de placebo o uno de tres grupos de tratamiento (recibiendo relamorelina 2 veces al día en dosis de 10, 30 o 100 µg). El análisis longitudinal mostró una reducción significativa en los síntomas como náusea, plenitud posprandial, dolor y distensión abdominal en los tres grupos de dosis, en comparación con el grupo placebo. La reducción en la frecuencia de los vómitos no fue significativa, pero hubo una

reducción del 75% en los grupos de relamorelina, y una reducción inusual del 70%, en el grupo de placebo. La relamorelina mejoró, significativamente, el vaciamiento gástrico, en comparación con el placebo, en los tres grupos de relamorelina.⁶⁷

Eventos Adversos: El análisis de los ensayos de fase II-a y II-b mostró que la relamorelina en dosis de 10-100 µg es bien tolerada. Los efectos adversos más comunes fueron cefalea, descontrol hiperglucémico y diarrea. Hubo un aumento significativo en los niveles de HbA1c y glucosa en ayuno, entre el inicio y la semana 12 de tratamiento. Esto podría explicarse por posibles mecanismos como la inhibición de la liberación de insulina o el aumento de la resistencia a la insulina mediante el aumento de la liberación de la hormona del crecimiento.⁶⁸

Interacciones Medicamentosas: El potencial de relamorelina para inhibir el metabolismo de medicamentos administrados simultáneamente es débil, considerando que la dosis más alta administrada a humanos (300 µg/d, Estudio RM-131-002) solo alcanzó un Cmax promedio de 13 µg/mL (aproximadamente 0.02 µM).⁶⁹

Posología: Se describe en la Tabla 2.

Tabla 2. Posología de Relamorelina

Medicamento	Dosis recomendada	Duración del tratamiento
Relamorelina	• Gastroparesia diabética: 10-30 µg vía subcutánea, 2 veces al día.	12 semanas.
	• Estreñimiento crónico idiopático: 100 µg 1 vez al día.	14 días.

Disponibilidad en México: No disponible, aún en estudios fase II-a y II-b.

AGONISTAS COLINÉRGICOS

Los agonistas colinérgicos fueron los primeros agentes procinéticos propuestos en la práctica clínica. Su falta de selectividad y eventos adversos llevaron su reemplazo por compuestos más selectivos. Los inhibidores de la acetilcolinesterasa como la neostigmina y la

piridostigmina, proporcionan alternativas a los agonistas colinérgicos directos.⁷⁰

NEOSTIGMINA

Mecanismo de Acción: Es un inhibidor de la colinesterasa que induce un aumento irregular en la actividad motora gastroduodenal, a veces caracterizado por contracciones agrupadas propagadas y no propagadas, y acelera el vaciamiento gástrico de líquidos en pacientes críticamente enfermos con retraso en el vaciamiento gástrico.⁶²

Indicaciones y Evidencia Clínica: Las indicaciones de los agonistas colinérgicos se describen en la Tabla 3. Los estudios iniciales con neostigmina propusieron el uso combinado de guanetidina, seguido de neostigmina, para tratar la pseudo-obstrucción colónica aguda, con resultados positivos en 73% de los pacientes.⁷¹ Estudios posteriores, confirmaron la eficacia de la neostigmina sola, Stephenson *et al.*⁷² reportaron una mejoría en 92% de los pacientes, Turegano-Fuentes *et al.*,⁷³ en 75% de los casos, y Ponec *et al.*⁷⁴ realizaron un estudio controlado que demostró una mejoría notable en 91% de los pacientes bajo tratamiento activo.

Además, Paran *et al.*⁷⁵ y Aquilonius *et al.*⁷⁶ informaron una descompresión exitosa en la mayoría de los pacientes tratados con neostigmina intravenosa. Borgaonkar y Lumb también describieron un caso de éxito con el uso de neostigmina intravenosa en un paciente con pseudo-obstrucción intestinal crónica.⁷⁷ Estos hallazgos sugieren que los inhibidores de la colinesterasa, como la neostigmina, pueden ser eficaces, no solo en el manejo de la pseudo-obstrucción aguda, sino, también, en casos crónicos relacionados con ciertas condiciones médicas.

Eventos Adversos: Los principales efectos adversos de la neostigmina son dolor abdominal, sialorrea y vómito. La bradicardia sintomática que requiere intervención se ha reportado en el entorno de ensayos clínicos, y esto ha llevado a guías que solicitan disponibilidad de atropina en la cabecera, monitorización continua de signos vitales y cardiacos e, idealmente, evaluación médica durante 30 minutos después de su administración.⁷⁸

Interacciones Medicamentosas: Existe antagonismo entre neostigmina y atropina. La neostigmina revierte el bloqueo de la placa neuromuscular causado por aminoglucósidos. Algunos anestésicos locales y generales,

agentes antiarrítmicos (quinidina y procainamida) y los antibióticos aminoglucósidos, pueden interferir con la transmisión neuromuscular y pueden requerir varias dosis de neostigmina.

Posología: La posología de los agonistas colinérgicos se describe en la Tabla 4.

Disponibilidad en México: Se encuentra disponible como solución inyectable de metilsulfato de neostigmina 0.5 mg/ml.

PIRIDOSTIGMINA

Mecanismo de Acción: Es un inhibidor reversible de la colinesterasa de los fármacos colinérgicos que previene la degradación de la acetilcolina y aumenta su concentración en las sinapsis, facilitando así la transmisión de impulsos desde la unión neuromuscular.⁷⁹

Indicaciones y Evidencia Clínica: La piridostigmina, como el único inhibidor de la acetilcolinesterasa de acción prolongada disponible por vía oral, parece ser el más compatible con la terapia a largo plazo de la POIC. Existen solo 4 estudios con piridostigmina que han evaluado su uso en POIC. Dos de ellos son estudios controlados aleatorizados,^{80,81} uno fue un estudio piloto⁸² y una serie de casos de siete pacientes.⁸³ Las dosis de piridostigmina administradas variaron desde un total de 60 hasta 540 mg diarios.

En general, las tasas reportadas de efectos secundarios de la piridostigmina fueron bajas, cinco pacientes (4.3%) reportaron efectos secundarios leves que incluyeron fasciculaciones musculares, diaforesis, náusea y vómito. La tasa más alta de efectos secundarios se informó en el estudio que utilizó la dosis más alta de piridostigmina, donde 40% de los pacientes experimentaron efectos secundarios.⁸² Tres de los estudios informaron haber realizado un electrocardiograma (ECG) inicial para descartar bradicardia o bloqueo auriculoventricular (AV),^{80,82} mientras que el cuarto estudio excluyó a pacientes con antecedentes de arritmia o una frecuencia cardíaca <60 latidos por minuto.⁸³

Todos los estudios incluidos informaron mejoría en los síntomas intestinales después de la terapia con piridostigmina. Un estudio no utilizó criterios objetivos para evaluar la mejoría de los síntomas, pero los otros estudios informaron una mejoría en el tiempo de tránsito colónico,

frecuencia y consistencia de las heces, y menos tiempo dedicado a intentar defecar.

Eventos Adversos: Los principales efectos adversos son dolor abdominal transitorio, sialorrea, vómito y bradicardia. Es importante tener en cuenta que la absorción oral de la piridostigmina también puede ser variable, con una variación interindividual de hasta cinco veces y una variación intraindividual de hasta dos veces en las concentraciones plasmáticas en sujetos sanos. Su absorción en pacientes con POIC puede ser difícil de predecir, dependiendo de la gravedad de la dismotilidad gastrointestinal o de factores individuales del paciente, como interacciones medicamentosas o cirugías GI previas. Las arritmias cardíacas son menos frecuentes con la piridostigmina en comparación con la neostigmina, sin embargo, es prudente obtener signos vitales iniciales y un ECG antes de iniciar la piridostigmina para asegurarse de que no haya evidencia de bradicardia preexistente o bloqueo AV de alto grado.⁸⁴

Interacciones Medicamentosas: Con relajantes musculares despolarizantes, ciclopropano, halotano.

Posología: La posología de los agonistas colinérgicos se describe en la Tabla 4.

Disponibilidad en México: Está disponible como bromuro de piridostigmina en tabletas de 60 mg.

ACOTIAMIDA

Mecanismo de Acción: Ejerce su actividad al inhibir la enzima acetilcolinesterasa (AChE), lo que resulta en una liberación mejorada de acetilcolina en las uniones neuromusculares. Esto provoca un aumento en la fuerza de las contracciones musculares y la liberación de ACh en el antro y cuerpo gástricos facilitando el vaciamiento gástrico, además que puede actuar directamente sobre el intestino y también, indirectamente, a través del eje cerebro-intestino mediante acciones en el sistema nervioso central.⁸⁵

Indicaciones y Evidencia Clínica: Múltiples ensayos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo realizados en Japón han demostrado que la acotiamida es más efectiva que el placebo para mejorar los síntomas y la calidad de vida relacionados con la DF.⁸⁶⁻⁸⁹ Un estudio fase

III en Japón, que reclutó pacientes adultos con DF/síndrome de malestar postprandial de 2008 a 2010, indicó que los pacientes tuvieron una mejoría significativa en los síntomas generales, incluyendo plenitud postprandial, distensión abdominal superior y saciedad temprana.⁸⁶ Un estudio que evaluó el efecto de la acotiamida en la acomodación gástrica utilizando ultrasonido demostró que mejoró, significativamente, la acomodación gástrica y el vaciamiento gástrico en comparación con el placebo.⁹⁰ Además, un estudio aleatorizado y controlado con placebo mostró que la acotiamida aumentó, considerablemente, la acomodación gástrica en pacientes con DF cuando se midió mediante gammagrafía de vaciamiento gástrico.⁹¹

Eventos Adversos: Se han reportado efectos adversos mínimos, incluyendo diarrea, cefalea y un aumento en los niveles de prolactina, por lo que el fármaco es, generalmente, seguro. Por otro lado, la acotiamida es bien tolerada debido a su acción selectiva principal.⁹²

Interacciones Medicamentosas: Debe evitarse la administración concomitantemente con otros inhibidores de la acetilcolinesterasa, agonistas o antagonistas del sistema colinérgico.⁶²

Posología: La posología de los agonistas colinérgicos se describe en la Tabla 4.

Disponibilidad en México: Acotiamida tabletas de 100 mg.

Tabla 3. Indicaciones de los agonistas colinérgicos





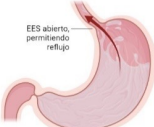
Fármaco	Acotiamida	Neostigmina	Piridostigmina	Betanecol
 <p>Indicaciones</p>	<p>Dispepsia funcional (DF)</p> 	<p>Síndrome de Ogilvie</p> 	<p>EC en enfermedad de Parkinson POIC</p> 	<p>ERGE en lactantes (actualmente en desuso)</p> 
<p>ERGE: Enfermedad por reflujo gastroesofágico / EC: Estreñimiento crónico / POIC: Pseudo-obstrucción intestinal crónica</p>				

Tabla 4. Posología de los agonistas colinérgicos

Medicamento	Dosis recomendada	Duración del tratamiento
Acotiamida	100 mg vía oral 3 veces al día.	12 semanas
Neostigmina	2-2.5 mg vía intravenosa.	
Piridostigmina	180 mg vía oral 3 veces al día.	
Betanecol	En desuso para ERGE.	

AGONISTA DE RECEPTOR MUSCARÍNICO

BETANECOL

Mecanismo de Acción: Agonista de receptores muscarínicos de acción directa, actúa potenciando el efecto de la acetilcolina directamente en los receptores colinérgicos postganglionares, y se ha demostrado que aumenta la presión del EEI, mejora las contracciones peristálticas esofágicas y el vaciamiento gástrico.⁹³

Indicaciones y Evidencia Clínica: Pocos estudios compararon el betanecol con antiácidos en lactantes con diagnóstico de enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), mostrando falta de beneficio clínico y dificultades prácticas de administración, así como múltiples efectos adversos. Está aprobado por la FDA para el tratamiento de retención urinaria posoperatoria, postparto e incontinencia por rebosamiento secundario a atonía neurogénica vesical.⁶²

Eventos Adversos: Se han reportado eventos adversos que incluyen: sialorrea, secreciones gástricas, pancreáticas e intestinales, constricción bronquial, broncoespasmos, vómito y anorexia.⁹⁴

Interacciones Medicamentosas: Se debe tener cuidado con el uso concomitante de bloqueadores ganglionares, ya que puede ocurrir un descenso crítico en la presión arterial.

Posología: La posología de los agonistas colinérgicos se describe en la Tabla 4.

Disponibilidad en México: No se encuentra disponible.

AGONISTA 5-HT1A

Las azapironas, como buspirona y tandospirona, son ansiolíticos agonistas no selectivos del receptor 5-HT1A que aumentan la acomodación gástrica y mejoran los síntomas postprandiales en pacientes con DF.⁹⁵

BUSPIRONA

Mecanismo de Acción: Mejora la acomodación gástrica de manera dosis dependiente y retrasa el vaciamiento gástrico, también relaja de manera dosis dependiente el estómago proximal.⁹⁵

Indicaciones y Evidencia Clínica: En un estudio con buspirona que incluyó 17 pacientes se reportó un alivio en los síntomas de la DF con mejoría en la acomodación gástrica, sin efectos sobre la ansiedad que pudieran explicar el beneficio sintomático. Los síntomas de la DF, especialmente la saciedad temprana, mejoró con dosis de 10 mg 3 veces al día.⁹⁶ En un estudio cruzado de pacientes con DF, la buspirona 10 mg 3 veces al día durante 4 semanas mejoró la acomodación gástrica y los síntomas de saciedad temprana, plenitud posprandial y distensión abdominal, pero no modificó la velocidad de vaciamiento gástrico de sólidos o la sensibilidad a la distensión gástrica, aunque retrasó ligeramente el vaciamiento gástrico de líquidos.⁹⁷

Eventos Adversos: El mareo es el efecto secundario más común en más del 10% de los pacientes. Según la etiqueta del producto de la FDA, los siguientes informes de eventos adversos ocurrieron en 1-10% de los pacientes: SNC: sueños anormales, ataxia, confusión, mareos, somnolencia, excitación, dolor de cabeza, nerviosismo, entumecimiento, estallidos de ira, parestesia. Oftálmico: visión borrosa. Ótico: tinnitus. Cardiovascular: dolor torácico. Gastrointestinal: diarrea, náusea, odinofagia. Neuromuscular y esquelético: dolor musculoesquelético, temblores, debilidad. Hepático: casos aislados de elevación de enzimas sin ictericia.⁹⁷

Interacciones Medicamentosas: Su administración conjunta con diazepam puede conducir a la aparición de cefalea, vértigo, náusea y/o calambres musculares. Puede aumentar los niveles plasmáticos del haloperidol. El uso concomitante con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) presenta riesgo de episodios aislados de hipertensión.⁹⁶

Posología: Ver Tabla 5.

Disponibilidad en México: No se encuentra disponible.

TANDOSPIRONA

Mecanismo de Acción: Se une selectivamente al receptor 5-HT1A con efecto relajante en el estómago proximal, además de tener un efecto ansiolítico.

Indicaciones y Evidencia Clínica: Un estudio multicéntrico de 4 semanas de tandospirona, otro agonista 5-HT1A en 144 pacientes con DF, demostró una disminución del dolor y malestar epigástrico, independientemente de los cambios en los niveles de ansiedad y depresión.⁹⁸

Eventos Adversos: Los eventos adversos son lipotimia, malestar general, astenia, mareo, somnolencia, insomnio, cefalea, pirosis, náusea, diarrea y estreñimiento.⁹⁸

Interacciones Medicamentosas: Las mismas descritas para buspirona.

Posología: Ver Tabla 5.

Disponibilidad en México: No se encuentra disponible.

Tabla 5. Posología agonista de 5-HT1A

Medicamento	Dosis recomendada	Duración del tratamiento
Buspirona Tandospirona	Dispepsia funcional (SDP): 10 mg vía oral, 3 veces al día. 10 mg vía oral, 3 veces al día.	4 semanas

AGONISTAS DE RECEPTORES DE 5-HIDROXITRIPTAMINA TIPO 4 (5-HT4)

CISAPRIDA

Mecanismo de Acción: La cisaprida es el prototipo de agonista serotoninérgico del receptor (5-HT4), además de antagonista del receptor 5-HT3. Es un estimulante de la actividad motora gastrointestinal mediante un mecanismo indirecto que involucra la liberación de acetilcolina mediada

por las terminaciones nerviosas postganglionares en el plexo mientérico intestinal.⁹⁹

Indicaciones y Evidencia Clínica: En el pasado la cisaprida estaba disponible para el tratamiento de GP, DF y estreñimiento crónico idiopático (ECI), sin embargo, su baja selectividad por el receptor 5-HT₄ y su alta afinidad por el canal de K⁺ dependiente de voltaje (hERG-K⁺) se asoció a arritmias ventriculares inducidas por el fármaco, por lo cual fue retirado del mercado en Estados Unidos (2020 por la FDA).¹⁰⁰

Eventos Adversos: Los más frecuentemente reportados son dolor abdominal transitorio, borborigmos y diarrea. Es bien tolerada en niños. Se presentan efectos sobre el sistema nervioso central, tales como somnolencia y fatiga, son infrecuentes y no se asocian a reacciones extrapiramidales.⁹⁹

Interacciones Medicamentosas: La cisaprida aumenta la absorción de flecainida, ciclosporina, alcohol y morfina. Además, puede aumentar los tiempos de coagulación en pacientes que reciben anticoagulantes.¹⁰¹ Su uso concomitante con medicamentos que inhiben a la CYP3A4 está contraindicado por riesgo incrementado de prolongación del intervalo QT.¹⁰²

Posología: En DF y ECI la dosis recomendada es de 5 mg VO 3 veces al día (15-30 minutos antes de los alimentos), incrementado a 10 mg 3 veces al día, de ser necesario. En GP la dosis es de 10 mg 4 veces al día. En pacientes con insuficiencia renal y/o hepática, reducir la dosis 50%.⁹⁹

Disponibilidad en México: Aún se encuentra disponible en México en tabletas/comprimidos de 5 y 10 mg para administración VO, y en suspensión 1 mg/ml.

MOSAPRIDA

Mecanismo de acción: La mosaprida es un agonista selectivo del receptor 5-HT₄ en el plexo gastrointestinal, lo cual aumenta la liberación de acetilcolina y estimula la motilidad intestinal y el vaciamiento gástrico. No tiene afinidad por los receptores 5-HT₁, 5-HT₂, α₁-adrenérgico, α₂-adrenérgico ni dopaminérgico. Su principal metabolito es un antagonista 5-HT₃ débil.¹⁰³

Indicaciones y Evidencia Clínica: Su principal indicación es en DF, sin embargo, también hay ensayos clínicos en ERGE y SII. En un estudio doble

ciego, aleatorizado (mosaprida 60 mg 2 veces al día, mosaprida 30 mg 3 veces al día o cisaprida 20 mg 2 veces al día) en 41 pacientes con ERGE, la mosaprida tuvo un efecto pequeño, pero estadísticamente significativo comparado con la cisaprida, en las variables de reflujo ácido y sobre la función motora esofágica.¹⁰⁴ Otro estudio más reciente evaluó la eficacia y seguridad de la terapia combinada en ERGE erosivo. Se incluyeron 116 pacientes, los cuales fueron aleatorizados a esomeprazol 40 mg QD más mosaprida de 5 mg 3 veces al día o esomeprazol más placebo por 8 semanas.

La combinación de IBP con mosaprida, a pesar de no alcanzar el objetivo primario de mayor tasa de cicatrización de la esofagitis demostró una tendencia a disminuir de forma más rápida los puntajes de síntomas de ERGE.¹⁰⁵ En otro ensayo clínico, esta misma combinación fue utilizada en pacientes con ERGE para evaluar los efectos sobre la motilidad esofágica mediante manometría esofágica de alta resolución. Se observaron cambios favorables en el grupo de mosaprida en cuanto a métricas como la presión intrabolo y la amplitud distal esofágica.¹⁰⁶

El efecto de la mosaprida sobre la acomodación gástrica proximal y la motilidad gastroduodenal fue evaluado mediante ultrasonografía en 14 sujetos sanos, los cuales recibieron mosaprida 15 mg 2 veces al día durante 14 días. En el grupo tratado con mosaprida se observó un aumento significativo en la tasa de expansión del área transversal en el estómago proximal tras la ingesta de 400 ml de una comida líquida comparado con el grupo placebo; demostrando que la mosaprida mejora el reflejo de acomodación gástrica inducido por el alimento y promueve una adecuada coordinación gastroduodenal. Esto sugiere el potencial terapéutico de la mosaprida en DF, específicamente, en el síndrome de distrés posprandial.¹⁰⁷

En el tratamiento de DF se realizó un ensayo clínico controlado por placebo en 566 pacientes, donde se evaluó la eficacia de mosaprida en 3 dosis: 5 mg 2 veces al día, 10 mg 2 veces al día o 7.5 mg 3 veces al día. No se demostró una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a cambios en el puntaje de síntomas dispépticos, ni a la proporción de pacientes con mejoría clínica durante el periodo de estudio.¹⁰⁸ En un estudio más reciente, se evaluó la eficacia y seguridad de una formulación de una dosis diaria de mosaprida 15 mg, comparada con mosaprida 5 mg 3 veces por día en 138 pacientes con DF. La formulación de una dosis diaria demostró no inferioridad en cuanto a cambios en el puntaje de síntomas dispépticos y en la tasa de satisfacción de alivio sintomático.¹⁰⁹ Por último, en un metaanálisis con 4,477 pacientes con DF tratados con procinéticos (metoclopramida, domperidona, mosaprida, itoprida,

acotiamida y trimebutina) o placebo, se analizaron las tasas de respuesta sintomática. La metoclopramida tuvo la mayor probabilidad de efectividad (92.5%), seguida de trimebutina (74.5%) y mosaprida (63.3%), sin embargo, la eficacia terapéutica de metoclopramida no fue significativamente diferente a mosaprida (OR: 1.99, IC 95%: 0.87-4.72), con la ventaja de menos efectos adversos.¹¹⁰

En SII sin diarrea, la mosaprida ha sido evaluada en combinación con probióticos. En un estudio fase III con 285 pacientes se aleatorizaron a recibir una combinación de probióticos (*Bacillus subtilis* y *Streptococcus faecium*) y mosaprida a una de 4 dosis diferentes o placebo durante 4 semanas. La proporción de pacientes que reportaron un adecuado alivio de los síntomas globales de SII fue superior en todos los grupos de tratamiento comparado con placebo ($p < 0.05$).¹¹¹

Eventos Adversos: En los ensayos clínicos ha sido bien tolerada con eventos adversos menores (<5% de los pacientes) como diarrea, evacuaciones blandas, boca seca y cefalea. No existen reportes de prolongación del intervalo QT, ya que tiene poco efecto sobre los canales de potasio, y no tiene efecto sobre hERG-K⁺.⁶²

Interacciones Medicamentosas: La actividad farmacológica de la mosaprida se puede disminuir si se administra en conjunto con fármacos anticolinérgicos.¹⁰³

Posología: La dosis recomendada en adultos es de 15 mg al día divididos en 3 tomas por vía oral, antes o después de las comidas. En adultos mayores se puede disminuir la dosis a 7.5 mg/d.

Disponibilidad en México: Se encuentra disponible en México como citrato de mosaprida en tabletas de 2.5 y 5 mg.

PRUCALOPRIDA

Mecanismo de Acción: La prucaloprida es un miembro de la clase de los agonistas benzofuran carboxamida, tiene alta afinidad y selectividad por el receptor 5-HT₄. A diferencia de otros agonistas 5-HT₄, la afinidad de prucaloprida por otros receptores es muy baja, teniendo casi 300 veces más selectividad por el receptor 5-HT₄. Sus efectos sobre la motilidad gastrointestinal incluyen: estímulo de la peristalsis esofágica, aceleramiento del vaciamiento gástrico, del tránsito del intestino delgado y colon. Su vida media es de 21 horas y se elimina principalmente en la orina.^{62,112}

Indicaciones y Evidencia Clínica: Fue desarrollada para el tratamiento de ECI y se aprobó en el 2009 en Europa y en EE. UU. en el 2018. Además, cuenta con estudios en GP diabética. Principalmente, dos estudios aleatorizados han evaluado la eficacia de la prucaloprida en GP. En un estudio doble ciego, cruzado, se evaluaron 34 pacientes con GP (28 idiopáticas, 7 hombres) y fueron aleatorizados a recibir prucaloprida 2 mg QD durante 4 semanas o placebo, seguido de un periodo de lavado de 2 semanas. Comparado con placebo, la prucaloprida mejoró, significativamente, el GCSI (1.65 ± 0.19 vs 2.28 ± 0.20 , $p < 0.0001$) y las subescalas de saciedad/plenitud, náusea/vómito e hinchazón/distensión.¹¹³

Posteriormente, en otro estudio más reciente, se evaluó el efecto de la prucaloprida de 4 mg en 15 pacientes con GP diabética o asociada a enfermedad del tejido conectivo. El vaciamiento gástrico fue más rápido durante el periodo de tratamiento con prucaloprida comparado con placebo, sin diferencia significativa en cuanto a puntajes sintomáticos.¹¹⁴ En el contexto de ECI, múltiples ensayos clínicos controlados por placebo han demostrado la eficacia y seguridad de la prucaloprida, incluso en población geriátrica. Un ensayo clínico en pacientes con ECI sin respuesta adecuada a laxantes con prucaloprida de 4 mg 1 vez al día demostró que mejora el tránsito intestinal total, reduce el pujo, mejora la consistencia de las heces y reduce el tiempo para un primer movimiento intestinal.¹¹⁵

En un análisis integrado de 6 estudios fase III y IV, aleatorizados, controlados por placebo con prucaloprida en 2,484 pacientes se demostró que aquellos tratados con prucaloprida durante 12 semanas lograron, significativamente, ≥ 3 evacuaciones completas espontáneas por semana vs placebo (OR 2.68, $p < 0.001$).¹¹⁶ En 300 adultos mayores (> 65 años) todas las dosis de prucaloprida (1,2 y 4 mg) fueron más efectivas que el placebo en ECI, con adecuada tolerancia y sin efectos adversos cardiovasculares.¹¹⁷ Otros escenarios clínicos en los cuales se ha evaluado la eficacia de la prucaloprida incluyen: íleo posquirúrgico, estreñimiento inducido por opioides y pseudo-obstrucción intestinal crónica.¹¹⁸⁻¹²⁰

Eventos Adversos: Los efectos adversos más frecuentes asociados al uso de prucaloprida son cefalea, náusea y diarrea ($p < 0.001$), los cuales son transitorios, en la mayoría de los casos. No se han observado cambios clínicos relevantes en signos vitales, laboratoriales ni en la prolongación del QT. No se recomienda su uso durante el embarazo y lactancia. La prucaloprida no tiene afinidad por el canal HERG.^{62,116}

Interacciones Medicamentosas: No existen efectos relevantes de prucaloprida en la farmacocinética de warfarina, digoxina, alcohol y paroxetina.

La administración concomitante de prucaloprida con eritromicina produce un aumento del 30% en las concentraciones plasmáticas de dicho antibiótico.⁶²

Posología: La dosis recomendada en adultos es de un comprimido de 2 mg al día, con o sin alimento. En adultos mayores (>65 años) se debe iniciar con un comprimido de 1 mg 1 vez al día y, de ser necesario, aumentar a 2 mg al día. En pacientes con insuficiencia renal y/o hepática severa, la dosis recomendada es de 1 mg al día.

Disponibilidad en México: Se encuentra disponible en México como comprimidos recubiertos de 1 y 2 mg de prucaloprida.

Otros agonistas 5-HT₄ como renzaprida, velusetrag y tegaserod no se encuentran disponibles en México, sus mecanismos de acción, indicaciones, evidencia científica y posología se describen en la Tabla 6.

Tabla 6. Agonistas 5-HT₄ no disponibles en México

Fármaco	Mecanismo de Acción	Indicaciones y Evidencia Clínica	Eventos Adversos
Tegaserod	Agonista parcial selectivo 5-HT ₄ . Metabolito principal: 5-metoxi-indol-3-carboxílico.	SII-E: 11 ECA han evaluado su eficacia comparada con placebo. Mejoría de síntomas (RR=0.85, 95% IC 0.80-0.90) ECI: 5 ECA en 3,791 pacientes, a 4 semanas fue superior en ≥3 evacuaciones espontáneas semanales (RR=0.89, IC 0.83-0.95).	Diarrea 6%. No altera el intervalo QTc. Colitis isquémica.
Velusetrag	Agonista selectivo 5-HT ₄ pangastrointestinal.	GP: ECA, n=34, velusetrag (5,15, 30 mg QD) 7 días; velusetrag 30 mg aumentó el tiempo medio de VG. ECI: Superior a placebo en lograr ≥3 evacuaciones espontáneas semanales.	Leves-moderados: cefalea, diarrea, náusea, vómito. No altera el intervalo QTc.
Renzaprida	Mixto: agonista 5-HT ₄ y antagonista 5-HT ₃ .	SII-E: 1,798 mujeres, renzaprida 4 mg /d o 2 mg vs placebo. Diferencia estadísticamente significativa a favor de renzaprida en puntaje de síntomas. ECA, fase II-b, no hubo diferencia vs placebo en dolor abdominal/malestar.	Diarrea, cefalea, dolor abdominal. Colitis isquémica. No altera el intervalo QTc. No presenta efectos extrapiramidales. No eleva prolactina.

Fármaco	Interacciones Medicamentosas	Posología	Comentarios
Tegaserod	<i>In vitro</i> sin interacciones con las isoenzimas del CYP450.	6 mg 2 veces al día. No requiere ajuste en insuficiencia renal leve-moderada o en enfermedad hepática Child-Pugh A. No se recomienda durante el embarazo o lactancia.	Retirado por la FDA en 2007. Reaprobado en el 2019 para SII-E: mujeres <65 años, ≤1 factor de riesgo cardiovascular. Retirado en el 2022 por fabricante.
Velusetrag	Sin interacciones con las isoenzimas del CYP450.	5,15 y 30 mg una vez al día.	Aún no está aprobado por la FDA.
Renzaprida	Sin interacciones con las isoenzimas del CYP450.	1, 2 o 4 mg/d	Aún no está aprobado por la FDA.

ABREVIATURAS

• **ERGE**: Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico • **GHS**: Hormona Secretagogo del Crecimiento • **POI**: Íleo Postoperatorio • **ECI**: Estreñimiento Crónico Idiopático • **RCT**: Ensayos Controlados Aleatorizados • **ECG**: Electrocardiograma • **AV**: Auriculoventricular • **AChE**: Enzima Acetilcolinesterasa • **IMAO**: Inhibidores de la Monoaminoxidasa • **POIC**: Pseudo-obstrucción Intestinal Crónica • **DF**: Dispepsia Funcional • **SII**: Síndrome de Intestino Irritable • **GP**: Gastroparesia • **QD**: una vez al día

REFERENCIAS

1. Madisch A, Vinson BR, Abdel-Aziz H, Kelber O, Nieber K, Kraft K, *et al.* Modulation of gastrointestinal motility beyond metoclopramide and domperidone. *Wiener Medizinische Wochenschrift*. 2017 May 19;167(7–8):160–8.
2. Schweckendiek D, Pohl D. Pharmacologic treatment of gastroparesis: What is (still) on the horizon? *Curr Opin Pharmacol*. 2023 Oct; 72:102395.
3. Moosavi S, Min YW, Wong M, Rezaie A. Gastroparesis in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2023 Apr;228(4):382–94.
4. Isola S, Hussain A, Dua A, Singh K, Adams N. Metoclopramide. *xPharm: The Comprehensive Pharmacology*. 2023.
5. Ingrosso MR, Camilleri M, Tack J, Ianiro G, Black CJ, Ford AC. Efficacy and Safety of Drugs for Gastroparesis: Systematic Review and Network Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2023 Apr;164(4):642–54.
6. Yang YJ, Bang CS, Baik GH, Park TY, Shin SP, Suk KT, *et al.* Prokinetics

- for the treatment of functional dyspepsia: Bayesian network meta-analysis. *BMC Gastroenterol.* 2017 Dec 26;17(1):83.
7. Qi Q, Wang N, Liu H, Li Y. Prokinetics for the treatment of functional dyspepsia: an updated systematic review and network meta-analysis. *BMC Gastroenterol.* 2023 Oct 31;23(1):370.
 8. Hersch M, Krasilnikov V, Helviz Y, Zevin S, Reissman P, Einav S. Prokinetic drugs for gastric emptying in critically ill ventilated patients: Analysis through breath testing. *J Crit Care.* 2015 Jun;30(3): 655.e7-655.e13.
 9. Gajendran M, Sarosiek I, McCallum R. Metoclopramide nasal spray for management of symptoms of acute and recurrent diabetic gastroparesis in adults. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2021 Mar 4;16(2):25–35.
 10. Metoclopramide Nasal Spray (Gimoti) for Diabetic Gastroparesis. *JAMA.* 2021 Jul 20;326(3):270.
 11. Shakhathreh M, Jehangir A, Malik Z, Parkman HP. Metoclopramide for the treatment of diabetic gastroparesis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019 Aug;13(8):711–21.
 12. Al-Saffar A, Lennernäs H, Hellström PM. Gastroparesis, metoclopramide, and tardive dyskinesia: Risk revisited. *Neurogastroenterology & Motility.* 2019 Nov 2;31(11).
 13. Metoclopramida. <https://www.vademecum.es/principios-activos-metoclopramida-a03fa01>. 2024.
 14. Sarosiek I, Van Natta M, Parkman HP, Abell T, Koch KL, Kuo B, *et al.* Effect of Domperidone Therapy on Gastroparesis Symptoms: Results of a Dynamic Cohort Study by NIDDK Gastroparesis Consortium. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2022 Mar;20(3): e452–64.
 15. Ingrosso MR, Camilleri M, Tack J, Ianiro G, Black CJ, Ford AC. Efficacy and Safety of Drugs for Gastroparesis: Systematic Review and Network Meta-analysis. *Gastroenterology.* 2023 Apr;164(4):642–54.
 16. Woods K, Gajendran M, Gonzalez Z, Bustamante-Bernal M, Sarosiek I, Espino K, *et al.* Cardiac safety and clinical efficacy of high-dose domperidone for long-term treatment of gastroparesis symptoms. *Journal of Investigative Medicine.* 2022 Jun 5;70(5):1225–32.
 17. Camilleri M. Beyond Metoclopramide for Gastroparesis. *Clinical Gas-*

troenterology and Hepatology. 2022 Jan;20(1):19–24.

18. Junqueira DR, Bennett D, Huh SY, Fahrbach K, Neupane B, Betts M. Risk of Adverse Events Associated with Domperidone and Metoclopramide in Gastroparesis: Systematic Review and Meta-analysis. *Drugs R D*. 2023 Mar 7;23(1):1–20.
19. Marzi M, Weitz D, Avila A, Molina G, Caraballo L, Piskulic L. Efectos adversos cardíacos de la domperidona en pacientes adultos: revisión sistemática. *Rev Med Chil*. 2015 Jan;143(1):14–21.
20. Camilleri M, Atieh J. New Developments in Prokinetic Therapy for Gastric Motility Disorders. *Front Pharmacol*. 2021 Aug 24;12.
21. M'bitsi-Ibouily GC, Marimuthu T, Kumar P, Choonara YE, du Toit LC, Pradeep P, et al. Synthesis, Characterisation and *In Vitro* Permeation, Dissolution and Cytotoxic Evaluation of Ruthenium (II)-Liganded Sulpiride and Amino Alcohol. *Sci Rep*. 2019 Mar 11;9(1):4146.
22. Zonneveld S, Gawi A, Wilms EB, van Vliet P, Westerman EM. Sulpiride intoxication: Case report of a rare intoxication. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2021 Apr 12;128(4):628–31.
23. Chojnacki C, Poplawski T, Blasiak J, Fila M, Konrad P, Chojnacki J. Altered dopamine signalling in chronic epigastric pain syndrome. *J Physiol Pharmacol*. 2020 Dec;71(6).
24. Ford AC, Moayyedi P, Black CJ, Yuan Y, Veetil SK, Mahadeva S, et al. Systematic review and network meta-analysis: efficacy of drugs for functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021 Jan 16;53(1):8–21.
25. Lai ECC, Hsieh CY, Kao Yang YH, Lin SJ. Detecting Potential Adverse Reactions of Sulpiride in Schizophrenic Patients by Prescription Sequence Symmetry Analysis. *PLoS One*. 2014 Feb 27;9(2): e89795.
26. Davis Claire. *xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference*. Elsevier; 2007.
27. Singh H. Efficacy and Tolerability of Levosulipride, Domperidone and Metoclopramide in Patients with Non-Ulcer Functional Dyspepsia: A Comparative Analysis. *JOURNAL OF CLINICAL AND DIAGNOSTIC RESEARCH*. 2015.
28. Bosman L, Wauters L, Vanuytsel T. Neuromodulating agents in func-

- tional dyspepsia: a comprehensive review. *Acta Gastro Enterologica Belgica*. 2023 Mar;86(1):49–57.
29. Desai D, Gupta K, Kumar R, Biswas A. Levosulpiride-induced neuroleptic malignant syndrome in rheumatoid arthritis. *BMJ Case Rep*. 2018 Aug 11; bcr-2018-224679.
 30. Mishra D, Niranjana V, Kumar P. Levosulpiride-Induced Restless Leg Syndrome: A Case Report. *Psychosomatics*. 2019 Jan;60(1):80–2.
 31. Das B, Nadeem S. Levosulpiride-induced Hyperprolactinemia. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan*. 2020 Apr 1;30(4):457–457.
 32. Sun J, Yuan YZ, Holtmann G. Itopride in the Treatment of Functional Dyspepsia in Chinese Patients. *Clin Drug Investig*. 2011 Dec 24;31(12):865–75.
 33. Huang X. Itopride therapy for functional dyspepsia: A meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2012;18(48):7371.
 34. Carbone F, Vandenberghe A, Holvoet L, Piessevaux H, Arts J, Caenepeel P, *et al*. A double-blind randomized, multicenter, placebo-controlled study of itopride in functional dyspepsia postprandial distress syndrome. *Neurogastroenterology & Motility*. 2022 Aug 31;34(8).
 35. Stevens JE, Russo A, Maddox AF, Rayner CK, Phillips L, Talley NJ, *et al*. Effect of itopride on gastric emptying in longstanding diabetes mellitus. *Neurogastroenterology & Motility*. 2008 May 31;20(5):456–63.
 36. Rai R, Choubal C, Agarwal M, Khaliq A, Farishta F, Harwani Y, *et al*. A prospective multicentric postmarketing observational study to characterize the patient population with reduced gastrointestinal motility among Indian diabetic patients receiving itopride: The progress study. *Int J Appl Basic Med Res*. 2019;9(3):148.
 37. Holtmann G, Talley NJ, Liebrechts T, Adam B, Parow C. A Placebo-Controlled Trial of Itopride in Functional Dyspepsia. *New England Journal of Medicine*. 2006 Feb 23;354(8):832–40.
 38. Del Favero G, Di Mario F, Meggiato T. Efficacy and safety of clebopride in functional dyspepsia. *Ital J Gastroenterol*. 1991 Jul;23(6):393.
 39. Ingrosso MR, Camilleri M, Tack J, Ianiro G, Black CJ, Ford AC. Efficacy

and Safety of Drugs for Gastroparesis: Systematic Review and Network Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2023 Apr;164(4):642–54.

40. Choi JK, Hong JY. Acute Cervical Dystonia Induced by Clebopride. *Case Rep Neurol Med*. 2017; 2017:1–2.
41. Bleiberg H, Piccart M, Lips S, Panzer JM, N’Koua Mbon JB. A phase I trial of a new antiemetic drug—clebopride malate—in cisplatin-treated patients. *Annals of Oncology*. 1992 Feb;3(2):141–3.
42. Mori H, Verbeure W, Tanemoto R, Sosoranga ER, Jan Tack. Physiological functions and potential clinical applications of motilin. *Peptides (NY)*. 2023 Feb; 160:170905.
43. You C, Zhang Y, Xu Y, Xu P, Li Z, Li H, *et al*. Structural basis for motilin and erythromycin recognition by motilin receptor. *Sci Adv*. 2023 Mar 17;9(11).
44. Alvarez Martínez MO, García del Pozo JA. Eritromicina. Descubrimiento, características y aplicaciones. *Offarm*. 2002;21(2):78–83.
45. Fiets R, Bos J, Donders A, Bruns M, Lamfers E, Schouten J, *et al*. QTc prolongation during erythromycin used as prokinetic agent in ICU patients. *European Journal of Hospital Pharmacy*. 2018 May;25(3):118–22.
46. Shaikh N, Nainthramveetil M, Nawaz S, Hassan J, Shible AA, Karic E, *et al*. Optimal dose and duration of enteral erythromycin as a prokinetic: A surgical intensive care experience. *Qatar Med J*. 2021 Jan 21;2020(3).
47. Cruz Jr. RJ, Poloyac K, Roberts M, Stein W, Humar A. Safe Use of Erythromycin For Refractory Gastroparesis After Small Bowel Transplantation. *Experimental and Clinical Transplantation*. 2022 Feb;20(2):224–7.
48. Camilleri M, Atieh J. New Developments in Prokinetic Therapy for Gastric Motility Disorders. *Front Pharmacol*. 2021 Aug 24;12.
49. Bakheit AHH, Al-Hadiya BMH, Abd-Elgalil AA. Azithromycin. In 2014. p. 1–40.
50. Larson JM, Tavakkoli A, Drane WE, Toskes PP, Moshiree B. Advantages of Azithromycin Over Erythromycin in Improving the Gastric Emptying Half-Time in Adult Patients With Gastroparesis. *J Neurogastroenterol*

- Motil. 2010 Oct 31;16(4):407–13.
51. Potter TG, Snider KR. Azithromycin for the treatment of gastroparesis. *Ann Pharmacother*. 2013 Mar;47(3):411–5.
 52. Broad J, Sanger GJ. The antibiotic azithromycin is a motilin receptor agonist in human stomach: comparison with erythromycin. *Br J Pharmacol*. 2013 Apr 25;168(8):1859–67.
 53. Shakir AK, Altaf MA. Azithromycin Induces Migrating Motor Complexes in Pediatric Patients Undergoing Antroduodenal Motility Studies. *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*. 2018 Sep 1;23(5):390–4.
 54. Camilleri M, Atieh J. New Developments in Prokinetic Therapy for Gastric Motility Disorders. *Front Pharmacol*. 2021 Aug 24;12.
 55. Firth A, Prathapan P. Azithromycin: The First Broad-spectrum Therapeutic. *Eur J Med Chem*. 2020 Dec; 207:112739.
 56. McMullan BK, Mostaghim M. Prescribing azithromycin. *Aust Prescr*. 2015 Jun 1;38(3):87–9.
 57. Moshiree B, Verne N, Toskes P. Azithromycin as Novel Treatment for Gastroparesis? *American Journal of Gastroenterology*. 2005 Sep; S326.
 58. Ghoshal UC. Pharmacotherapy for Gastroparesis: An Attempt to Evaluate a Safer Alternative. *J Neurogastroenterol Motil*. 2010 Oct 31;16(4):350–2.
 59. Sutera L, Dominguez LJ, Belvedere M, Putignano E, Vernuccio L, Ferlisi A, et al. Azithromycin in an Older Woman With Diabetic Gastroparesis. *Am J Ther*. 2008 Jan;15(1):85–8.
 60. MCCALLUM RW, CYN Shi O. Efficacy of mitemincal, a motilin agonist, on gastrointestinal symptoms in patients with symptoms suggesting diabetic gastropathy: a randomized, multi-center, placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007 Jul 20;26(1):107–16.
 61. MCCALLUM RW, CYN Shi O. Clinical trial: effect of mitemincal (a motilin agonist) on gastric emptying in patients with gastroparesis – a randomized, multicentre, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007 Oct 3;26(8):1121–30.

62. Bor S, Kalkan İH, Savarino E, Rao S, Tack J, Pasricha J, *et al.* Prokinetics-safety and efficacy: The European Society of Neurogastroenterology and Motility/The American Neurogastroenterology and Motility Society expert review. *Neurogastroenterology & Motility*. 2024 Mar 10.
63. Acosta A, Camilleri M, Busciglio I, Boldingh A, Nelson AD, Burton D. Short-Term Effects of Relamorelin on Descending Colon Motility in Chronic Constipation: A Randomized, Controlled Trial. *Dig Dis Sci*. 2016 Mar 14;61(3):852–60.
64. Shin A, Camilleri M, Busciglio I, Burton D, Smith SA, Vella A, *et al.* The Ghrelin Agonist RM-131 Accelerates Gastric Emptying of Solids and Reduces Symptoms in Patients With Type 1 Diabetes Mellitus. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2013 Nov;11(11):1453-1459.e4.
65. Shin A, Camilleri M, Busciglio I, Burton D, Stoner E, Noonan P, *et al.* Randomized Controlled Phase Ib Study of Ghrelin Agonist, RM-131, in Type 2 Diabetic Women With Delayed Gastric Emptying. *Diabetes Care*. 2013 Jan 1;36(1):41–8.
66. Lembo A, Camilleri M, McCallum R, Sastre R, Breton C, Spence S, *et al.* Relamorelin Reduces Vomiting Frequency and Severity and Accelerates Gastric Emptying in Adults With Diabetic Gastroparesis. *Gastroenterology*. 2016 Jul;151(1):87-96.e6.
67. Camilleri M, McCallum RW, Tack J, Spence SC, Gottesdiener K, Fiedorek FT. Efficacy and Safety of Relamorelin in Diabetics With Symptoms of Gastroparesis: A Randomized, Placebo-Controlled Study. *Gastroenterology*. 2017 Nov;153(5):1240-1250.e2.
68. Camilleri M, Lembo A, McCallum R, Tourkodimitris S, Kemps L, Miller MB, *et al.* Overall safety of relamorelin in adults with diabetic gastroparesis: Analysis of phase 2a and 2b trial data. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020 Jun 17;51(11):1139–48.
69. Camilleri M, Acosta A. Emerging treatments in Neurogastroenterology: relamorelin: a novel gastrocolokinetic synthetic ghrelin agonist. *Neurogastroenterology & Motility*. 2015 Mar 29;27(3):324–32.
70. Usai-Satta P, Lai M, Oppia F, Cabras F. Effects of Prokinetics on the Digestive Tract. *Current Reviews in Clinical and Experimental Pharmacology*. 2022 Nov;17(3):161–5.
71. Catchpole BN. Ileus: use of sympathetic blocking agents in its treat-

- ment. *Surgery*. 1969 Nov;66(5):811–20.
72. Stephenson BM, Morgan RA, Salaman JR, Wheeler MH. Ogilvie's syndrome. *Dis Colon Rectum*. 1995 Apr;38(4):424–7.
 73. Turégano-Fuentes F, Muñoz-Jiménez F, Del Valle-Hernández E, Pérez-Díaz D, Calvo-Serrano M, De Tomás J, *et al*. Early resolution of Ogilvie's syndrome with intravenous neostigmine. *Dis Colon Rectum*. 1997 Nov;40(11):1353–7.
 74. Ponc RJ, Saunders MD, Kimmey MB. Neostigmine for the Treatment of Acute Colonic Pseudo-Obstruction. *New England Journal of Medicine*. 1999 Jul 15;341(3):137–41.
 75. Paran H, Silverberg D, Mayo A, Shwartz I, Neufeld D, Freund U. Treatment of acute colonic pseudo-obstruction with neostigmine¹. *J Am Coll Surg*. 2000 Mar;190(3):315–8.
 76. Aquilonius SM, Hartvig P. Clinical pharmacokinetics of cholinesterase inhibitors. *Clin Pharmacokinet*. 1986;11(3):236–49.
 77. Borgaonkar MR, Lumb B. Acute on chronic intestinal pseudoobstruction responds to neostigmine. *Dig Dis Sci*. 2000;45(8):1644–7.
 78. Kayani B, Spalding DR, Jiao LR, Habib NA, Zacharakis E. Does neostigmine improve time to resolution of symptoms in acute colonic pseudo-obstruction? *International Journal of Surgery*. 2012;10(9):453–7.
 79. Acosta A, Camilleri M. Prokinetics in Gastroparesis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2015 Mar;44(1):97–111.
 80. Bharucha AE, Low P, Camilleri M, Veil E, Burton D, Kudva Y, *et al*. A randomised controlled study of the effect of cholinesterase inhibition on colon function in patients with diabetes mellitus and constipation. *Gut*. 2013 May;62(5):708–15.
 81. Soufi-Afshar I, Moghadamnia A, Bijani A, Kazemi S, Shokri-Shirvani J. Comparison of pyridostigmine and bisacodyl in the treatment of refractory chronic constipation. *Caspian J Intern Med*. 2016;7(1):19–24.
 82. Bharucha AE, Low PA, Camilleri M, Burton D, Gehrking TL, Zinsmeister AR. Pilot study of pyridostigmine in constipated patients with autonomic neuropathy. *Clinical Autonomic Research*. 2008 Aug 11;18(4):194–202.

83. O’Dea CJ, Brookes SJH, Wattchow DA. The efficacy of treatment of patients with severe constipation or recurrent pseudo-obstruction with pyridostigmine. *Colorectal Disease*. 2010 Jun 7;12(6):540–8.
84. Wilkie BD, Noori J, Johnston M, Woods R, Keck JO, Behrenbruch C. Pyridostigmine in chronic intestinal pseudo-obstruction – a systematic review. *ANZ J Surg*. 2023 Sep 2;93(9):2086–91.
85. Sinha S, Chary S, Thakur P, Talluri L, Reddy M, K GS, *et al*. Efficacy and Safety of Acotiamide Versus Mosapride in Patients With Functional Dyspepsia Associated With Meal-Induced Postprandial Distress Syndrome: A Phase III Randomized Clinical Trial. *Cureus*. 2021 Sep 19.
86. Matsueda K, Hongo M, Tack J, Saito Y, Kato H. A placebo-controlled trial of acotiamide for meal-related symptoms of functional dyspepsia. *Gut*. 2012 Jun;61(6):821–8.
87. Asano T, Aida S, Suemasu S, Tahara K, Tanaka K ichiro, Mizushima T. Aldioxa improves delayed gastric emptying and impaired gastric compliance, pathophysiologic mechanisms of functional dyspepsia. *Sci Rep*. 2015 Dec 1;5(1):17519.
88. Suzuki H, Ueda M, Iwasaki E. Profile of acotiamide in the treatment of functional dyspepsia. *Clin Exp Gastroenterol*. 2016 Apr;83.
89. Ikeo K, Oshima T, Sei H, Kondo T, Fukui H, Watari J, *et al*. Acotiamide improves stress-induced impaired gastric accommodation. *Neurogastroenterology & Motility*. 2017 Apr 14;29(4).
90. Kusunoki H, Haruma K, Manabe N, Imamura H, Kamada T, Shiotani A, *et al*. Therapeutic efficacy of acotiamide in patients with functional dyspepsia based on enhanced postprandial gastric accommodation and emptying randomized controlled study evaluation by real-time ultrasonography. *Neurogastroenterology & Motility*. 2012 Jun 4;24(6):540.
91. Nakamura K, Tomita T, Oshima T, Asano H, Yamasaki T, Okugawa T, *et al*. A double-blind placebo-controlled study of acotiamide hydrochloride for efficacy on gastrointestinal motility of patients with functional dyspepsia. *J Gastroenterol*. 2017 May 17;52(5):602–10.
92. Febo-Rodriguez L, Chumpitazi BP, Sher AC, Shulman RJ. Gastric accommodation: Physiology, diagnostic modalities, clinical relevance, and therapies. *Neurogastroenterology & Motility*. 2021 Dec;33(12).

93. Agrawal A, Hila A, Tutuian R, Mainie I, Castell DO. Bethanechol Improves Smooth Muscle Function in Patients With Severe Ineffective Esophageal Motility. *J Clin Gastroenterol*. 2007 Apr;41(4):366–70.
94. Hammer D. Gastroesophageal Reflux and Prokinetic Agents. *Neonatal Network*. 2005 Mar;24(2):51–8.
95. Radetic M, Gabbard S. Bupirone for the Management of Functional Dyspepsia With Rapid Gastric Emptying. *ACG Case Rep J*. 2019 Nov;6(11): e00280.
96. Tack J, Camilleri M. New developments in the treatment of gastroparesis and functional dyspepsia. *Curr Opin Pharmacol*. 2018 Dec; 43:111–7.
97. Tack J, Janssen P, Masaoka T, Farré R, Van Oudenhove L. Efficacy of Bupirone, a Fundus-Relaxing Drug, in Patients With Functional Dyspepsia. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2012 Nov;10(11):1239–45.
98. Miwa H, Nagahara A, Tominaga K, Yokoyama T, Sawada Y, Inoue K, et al. Efficacy of the 5-HT_{1A} Agonist Tandoipirone Citrate in Improving Symptoms of Patients With Functional Dyspepsia: A Randomized Controlled Trial. *Am J Gastroenterol*. 2009 Nov 28;104(11):2779–87.
99. Wiseman LR, Faulds D. Cisapride. *Drugs*. 1994 Jan;47(1):116–52.
100. Acosta A, Camilleri M. Prokinetics in Gastroparesis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2015 Mar;44(1):97–111.
101. Michalets EL, Williams CR. Drug Interactions with Cisapride. *Clin Pharmacokinet*. 2000 Jul;39(1):49–75.
102. Hennessy S, Leonard CE, Newcomb C, Kimmel SE, Bilker WB. Cisapride and ventricular arrhythmia. *Br J Clin Pharmacol*. 2008 Sep 11;66(3):375–85.
103. Curran MP, Robinson DM. Mosapride. *Drugs*. 2008;68(7):981–91.
104. Ruth M, Finizia C, Cange L, Lundell L. The effect of mosapride on esophageal motor function and acid reflux in patients with gastro-esophageal reflux disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003 Oct;15(10):1115–21.

105. Lee JY, Kim SK, Cho KB, Park KS, Kwon JG, Jung JT, *et al.* A Double-blind, Randomized, Multicenter Clinical Trial Investigating the Efficacy and Safety of Esomeprazole Single Therapy Versus Mosapride and Esomeprazole Combined Therapy in Patients with Esophageal Reflux Disease. *J Neurogastroenterol Motil.* 2017 Apr 30;23(2):218–28.
106. Cho YK, Choi MG, Park EY, Lim CH, Kim JS, Park JM, *et al.* Effect of Mosapride Combined with Esomeprazole Improves Esophageal Peristaltic Function in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease: A Study Using High Resolution Manometry. *Dig Dis Sci.* 2013 Apr 6;58(4):1035–41.
107. Kusunoki H, Haruma K, Hata J, Kamada T, Ishii M, Yamashita N, *et al.* Efficacy of mosapride citrate in proximal gastric accommodation and gastrointestinal motility in healthy volunteers: a double-blind placebo-controlled ultrasonographic study. *J Gastroenterol.* 2010 Dec 24;45(12):1228–34.
108. Hallerbäck BI, Bommelaer G, Bredberg E, Campbell M, Hellblom M, Lauritsen K, *et al.* Dose finding study of mosapride in functional dyspepsia: a placebo-controlled, randomized study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002 May 27;16(5):959–67.
109. Yoon H, Lee DH, Lee YH, Jeong JC, Lee ST, Choi MG, *et al.* Efficacy and Safety of UI05MSP015CT in Functional Dyspepsia: A Randomized, Controlled Trial. *Gut Liver.* 2018 Sep 15;12(5):516–22.
110. Yang YJ, Bang CS, Baik GH, Park TY, Shin SP, Suk KT, *et al.* Prokinetics for the treatment of functional dyspepsia: Bayesian network meta-analysis. *BMC Gastroenterol.* 2017 Dec 26;17(1):83.
111. Choi CH, Kwon JG, Kim SK, Myung S -J., Park KS, Sohn C -I., *et al.* Efficacy of combination therapy with probiotics and mosapride in patients with <sc>IBS</sc> without diarrhea: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, phase II trial. *Neurogastroenterology & Motility.* 2015 May 25;27(5):705–16.
112. Tack J, Corsetti M. Prucalopride: evaluation of the pharmacokinetics, pharmacodynamics, efficacy and safety in the treatment of chronic constipation. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2012 Oct 18;8(10):1327–35.
113. Carbone F, Van den Houte K, Clevers E, Andrews CN, Papatanasopoulos A, Holvoet L, *et al.* Prucalopride in Gastroparesis: A Randomized

- Placebo-Controlled Crossover Study. *American Journal of Gastroenterology*. 2019 Aug 8;114(8):1265–74.
- 114.** Andrews CN, Woo M, Buresi M, Curley M, Gupta M, Tack J, *et al.* Prucalopride in diabetic and connective tissue disease-related gastroparesis: Randomized placebo-controlled crossover pilot trial. *Neurogastroenterology & Motility*. 2021 Jan 2;33(1).
- 115.** Coremans G, Kerstens R, de Pauw M, Stevens M. Prucalopride Is Effective in Patients with Severe Chronic Constipation in Whom Laxatives Fail to Provide Adequate Relief. *Digestion*. 2003;67(1–2):82–9.
- 116.** Camilleri M, Piessevaux H, Yiannakou Y, Tack J, Kerstens R, Quigley EMM, *et al.* Efficacy and Safety of Prucalopride in Chronic Constipation: An Integrated Analysis of Six Randomized, Controlled Clinical Trials. *Dig Dis Sci*. 2016 Aug 7;61(8):2357–72.
- 117.** Müller-lissner S, Rykx A, Kerstens R, Vandeplassche L. A double-blind, placebo-controlled study of prucalopride in elderly patients with chronic constipation. *Neurogastroenterology & Motility*. 2010 Sep 4;22(9):991.
- 118.** Emmanuel A V., Kamm MA, Roy AJ, Kerstens R, Vandeplassche L. Randomised clinical trial: the efficacy of prucalopride in patients with chronic intestinal pseudo-obstruction – a double-blind, placebo-controlled, cross-over, multiple n = 1 study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012 Jan 8;35(1):48–55.
- 119.** Sloots CEJ, Rykx A, Cools M, Kerstens R, De Pauw M. Efficacy and Safety of Prucalopride in Patients with Chronic Noncancer Pain Suffering from Opioid-Induced Constipation. *Dig Dis Sci*. 2010 Oct 30;55(10):2912–21.
- 120.** Gong J, Xie Z, Zhang T, Gu L, Yao W, Guo Z, *et al.* Randomised clinical trial: prucalopride, a colonic pro-motility agent, reduces the duration of post-operative ileus after elective gastrointestinal surgery. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016 Apr 15;43(7):778–89.

Capítulo 3

Antiácidos y otros Fármacos Tópicos para el Manejo de la ERGE

Dr. Paulo César Gómez Castañón^A, Dr. José Luis Tamayo de la Cuesta^B

PUNTOS CLAVE

- Los antiácidos y los fármacos tópicos se utilizan como tratamiento coadyuvante para el control de síntomas en el tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE).
- Debido a sus múltiples mecanismos de acción y sus componentes, algunos antiácidos pueden tener efectos adversos.
- Actualmente, se cuenta con un novedoso agente tópico para el tratamiento de la ERGE como protector de la mucosa esofágica.

DEFINICIÓN

Los antiácidos son bases débiles que neutralizan el ácido gástrico y elevan el pH del contenido gástrico. La potencia de los antiácidos depende de su capacidad neutralizante del ácido (CNA), la cual varía de unos a otros dependiendo de sus formulaciones.¹ Los antiácidos se comparan cuantitativamente en términos de su CNA, definida como el número de miliequivalentes (mEq) de HCl necesarios para mantener 1 ml de una suspensión antiácida a pH 3 durante 2 h *in vitro*. La FDA establece que el ingrediente antiácido activo debe contribuir con 25% de la CNA total del producto y el producto terminado debe contener al menos 5 mEq de CNA medido mediante el procedimiento proporcionado en la Farmacopea de los Estados Unidos 23/Formulario Nacional 18.²

Según las pautas farmacéuticas, las propiedades ideales de un antiácido incluyen las siguientes características: debe ser insoluble en agua, tener un efecto rápido, ser fácilmente absorbible e inhibir la pepsina.

^ACentro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Sinaloa, Sinaloa.

^BCentro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Sinaloa, Sinaloa.

CLASIFICACIÓN

Los antiácidos se han clasificado en dos tipos: antiácidos sistémicos o absorbibles y antiácidos no sistémicos o no absorbibles. Los antiácidos sistémicos son aquellos que se absorben por completo tras la ingestión oral, como el bicarbonato de sodio. Los antiácidos no sistémicos son los que no sufren absorción sistémica después de la ingestión oral. Los antiácidos no sistémicos más utilizados son el hidróxido de aluminio, fosfato de aluminio, trisilicato de magnesio, hidróxido de magnesio, carbonato de magnesio y carbonato de calcio.¹

MECANISMOS DE ACCIÓN

El hidróxido es la base más común, también se utilizan trisilicato, carbonato y bicarbonato. La eficacia terapéutica y los efectos adversos dependen del ion metálico con el que se combina la base. Los iones metálicos más comúnmente combinados con las bases son aluminio, magnesio o sodio.

El antiácido sistémico más utilizado es el bicarbonato de sodio. Es de color blanco, soluble en agua y completamente absorbible. Reacciona con el ácido gástrico para formar cloruro de sodio, agua y dióxido de carbono. Es un antiácido eficaz y de acción rápida. El dióxido de carbono liberado durante el proceso de neutralización del ácido puede dar una sensación de alivio del malestar abdominal.

Entre los antiácidos no sistémicos, el hidróxido de aluminio reacciona con el ácido gástrico para formar cloruro de aluminio. Las ventajas del hidróxido de aluminio son que tiene propiedades astringentes y emolientes por las que forma una capa protectora sobre el cráter de las úlceras; también puede absorber toxinas, bacterias y gases. Otro antiácido no sistémico comúnmente utilizado es el carbonato de calcio, es un polvo blanco con sabor a tiza y reacciona con el ácido gástrico para formar cloruro de calcio. El principal efecto secundario del carbonato de calcio es que aumenta la gastrina sérica y el nivel de secreción basal del ácido.

La pepsina es una proteinasa que se produce a partir del pepsinógeno en forma inactiva por las células parietales de la mucosa gástrica. La pepsina se activa a un pH de 1 a 2 y tiene actividad limitada cuando el pH está entre 3.5 y 5. En pacientes con enfermedad por reflujo se han encontrado, tanto pepsina como ácidos biliares en el contenido del reflujo,³ y la presencia de ambos altera la barrera de la mucosa esofágica

al actuar sobre la superficie de las células epiteliales, difundirse en ellas y dañarlas.⁴ En 1971, un estudio *in vitro* demostró, que tanto el carbonato de magnesio, como el carbonato de calcio poseen una alta actividad antipéptica (82% y 81%, respectivamente).⁵ Además, los antiácidos con aluminio y calcio parecen adsorber la pepsina y reducir su actividad con más fuerza de lo que se podría predecir solo con los cambios de pH.⁶ Los antiácidos como el hidróxido de aluminio y, en menor grado, el hidróxido de magnesio, tienen la capacidad de unirse a las sales biliares.⁷

Las preparaciones de alginato actúan mediante un mecanismo físico. En presencia de ácido gástrico los alginatos se precipitan formando un gel. También contienen bicarbonato de sodio, que, en el medio ácido del estómago se convierte rápidamente en dióxido de carbono que queda atrapado dentro del precipitado del gel y forma una espuma que flota como una balsa en la superficie del contenido gástrico.⁸ Varios estudios han demostrado que la espuma formada a base de alginato permanece flotando en la parte superior del contenido del estómago como barrera física capaz de prevenir episodios de reflujo o migrando proximalmente al esófago por delante del contenido gástrico durante los eventos de reflujo.^{9,10} La resistencia de la “balsa flotante” de alginato depende de varios factores, incluida la cantidad de dióxido de carbono generado y atrapado en la balsa, las propiedades moleculares del alginato y la presencia de aluminio o calcio en los componentes antiácidos de la fórmula.⁹

INDICACIONES Y EVIDENCIA CLÍNICA

Antiácidos

La mayoría de los estudios sobre antiácidos se realizaron hace más de 20 años y un metaanálisis de estos ECA reportó una tasa relativa del 11% de incremento del beneficio de los antiácidos en comparación con placebo.¹¹ La puntuación media de Jadad fue de 3.5 (rango: 2 a 5). Las personas que tomaban antiácidos tenían más probabilidades de reportar una mejoría subjetiva (4 ensayos; ITB 8%, IC 95%: 0.16, p=0.06; RBI 0.11, IC 95%: 0.03 a 0.20; NNT 13, IC 95%: 6 a 250) y tuvieron significativamente una menor probabilidad que las personas que tomaron placebo de necesitar antiácidos de rescate (2 ensayos; OR 0.70, IC del 95 %: 0.59 a 0.84, p<0,0001).

Dos estudios aleatorizados, controlados y cruzados que se llevaron a cabo en fechas más recientes, demostraron que una goma de mascar con

carbonato de calcio¹² y tabletas masticables de hidrotalcita (hidróxido de aluminio, hidróxido de magnesio y carbonato)¹³ reducen eficazmente la pirosis.

Combinación de Alginato-Antiácido

Siete ECA han demostrado alivio sintomático con formulaciones que contienen antiácido con alginato *versus* placebo y *versus* antiácido solo,¹⁴⁻²⁰ y un ECA sugirió que los antiácidos con alginato reducen los síntomas nocturnos en pacientes con ERGE tratados con IBP.²¹ Tres metaanálisis de ECA han confirmado que los alginatos son más eficaces que el placebo (aumento del beneficio relativo hasta 60% *versus* placebo) o que el antiácido solo para tratar síntomas sugestivos de reflujo gastroesofágico.^{22,23}

Un estudio *in vivo* comparó cuatro antiácidos diferentes según su CNA, capacidad de unión a sales biliares, costo y aceptación del paciente, e informó una diferencia significativa en CNA, capacidad de unión de ácidos biliares y costo de estas formulaciones. Las cuatro formulaciones incluidas fueron almasilato o silicato de aluminio y magnesio (A); dimeticona + hidróxido de aluminio + óxido de magnesio (B); bicarbonato de sodio + alginato de sodio (C); e hidróxido de aluminio + hidróxido de magnesio (D). El antiácido que contenía dimeticona tuvo la mayor CNA y capacidad de unión a ácidos biliares.²⁴

EVENTOS ADVERSOS

Los antiácidos absorbibles se asimilan fácilmente a través de la circulación sistémica, por lo que pueden ocasionar alteraciones electrolíticas como alcalosis (por ejemplo, bicarbonato de sodio). Los antiácidos no absorbibles como hidróxido de aluminio, fosfato de aluminio, carbonato de calcio y magnesio, no se absorben en gran medida; por ejemplo, solo 15%-30% del calcio y 5%-10% del magnesio son absorbidos de sus respectivas formulaciones antiácidas.² Después de ser asimilado, el magnesio se excreta rápidamente por la orina y el fármaco no absorbido se excreta por la saliva y las heces. Las personas con insuficiencia renal pueden tener un alto riesgo de sufrir hipermagnesemia, ya que el riñón desempeña un papel importante en la eliminación del fármaco.

El estreñimiento puede ser un evento adverso importante para algunas personas que ingieren antiácidos que contienen hidróxido de aluminio.

Otros efectos adversos secundarios al consumo de hidróxido de aluminio son la prevención de la absorción del fosfato en el intestino, causando osteomalacia. En pacientes con insuficiencia renal crónica, una elevada concentración sérica de aluminio, rara vez alcanzada, puede causar encefalopatía y el depósito de aluminio en los huesos, puede causar osteodistrofia.²⁵

CONCLUSIONES

Aunque en la actualidad están disponibles medicamentos mucho más eficaces, los antiácidos siguen tomándose en cantidades sustanciales. Considerando su uso generalizado, han demostrado ser muy seguros, sin embargo, en casos particulares, algunos pacientes presentan la posibilidad de sufrir efectos adversos o interacciones con otros medicamentos. Es importante tener presente estas posibilidades, ya que, a menudo, el paciente no informa a su médico su consumo, a menos que, específicamente, se le pregunte.

Los estudios prospectivos y del mundo real que evalúan el papel de los antiácidos sugieren que, para obtener un alivio sintomático más rápido, el médico tratante puede utilizarlos con una mayor capacidad neutralizante. Por tanto, se puede concluir que la incorporación de los antiácidos, alginatos y protectores de la mucosa pueden usarse en combinación con fármacos antisecretores para el alivio de los síntomas ocasionales de la ERGE.²⁷

BIOADHESIVOS

DEFINICIÓN

Los dispositivos bioadhesivos proveen una barrera que protege a la mucosa esofágica de los efectos nocivos al contacto de los componentes agresivos residuales del reflujo. Estos consisten en una mezcla (proporción 1:2.5) de ácido hialurónico de bajo peso molecular (80-100 kDa) y sulfato de condroitina de bajo peso molecular (10-20 kDa), dispersos en una sustancia bioadhesiva (poloxámero 407) para formar un complejo macromolecular, que crea un revestimiento en la mucosa del esófago y actúa como barrera mecánica en contra de los componentes nocivos del reflujo.²⁸

MECANISMO DE ACCIÓN

El ácido hialurónico es una sustancia biológicamente activa, la cual regula la función celular a través de la interacción con receptores específicos.²⁹ Es un glucosaminoglicano de alto peso molecular, multifuncional, componente de la mayoría de las matrices extracelulares y participa en varios procesos fisiológicos, incluyendo la reparación y regeneración de heridas, morfogénesis y organización de la matriz extracelular.³⁰ El ácido hialurónico tiene propiedades hidrofílicas e hidrodinámicas, las cuales permiten la retención de agua y tienen un papel estructural. Los hidrogeles (polímeros hidrofílicos enlazados) se han utilizado como estructuras que permiten la reparación de los tejidos o regeneración de los sitios de lesión, siendo degradados por enzimas tisulares después de una reparación completa. El ácido hialurónico de bajo peso molecular es pro angiogénico, induce la formación de nuevos vasos sanguíneos y activa una vía de transducción para la proliferación y migración celular del endotelio.²⁹

El sulfato de condroitina es un glucosaminoglicano natural, presente en la matriz extracelular alrededor de las células, especialmente en el cartílago, piel, vasos sanguíneos, ligamentos y tendones, es un componente esencial de los proteoglicanos.³¹ Es un compuesto con propiedades inmunomoduladoras, antiinflamatorias y antioxidantes.³² Además, el sulfato de condroitina puede contrarrestar los efectos de moléculas bioactivas como la pepsina.

Las formulaciones de poloxámero 407 aumentan la solubilidad de fármacos hidrosolubles y esto aumenta el perfil de liberación de diversas sustancias. Sus propiedades adhesivas se utilizan para aumentar el tiempo de permanencia en el tracto gastrointestinal.³³

INDICACIONES Y EVIDENCIA CLÍNICA

Este dispositivo médico es auxiliar en el tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico erosiva y no erosiva. Existen dos ensayos clínicos controlados con placebo en los que se muestra mejoría rápida y significativa en pacientes con enfermedad por reflujo erosiva y no erosiva con el tratamiento a corto plazo.^{34,35} Recientemente, en un ensayo clínico prospectivo, doble ciego y controlado con placebo, se evaluó la eficacia del dispositivo médico combinado con inhibidor de bomba de protones en enfermedad por reflujo no erosiva; se demostró una disminución en la intensidad y frecuencia de pirosis y regurgitación, así como una mejoría en la calidad de vida.²⁸

EVENTOS ADVERSOS

En los ensayos clínicos no se reportaron eventos adversos de gravedad y estos fueron similares a los que se presentaron con placebo. Los eventos adversos que se presentaron con mayor frecuencia fueron a nivel del tracto gastrointestinal (náusea, flatulencia, distensión abdominal, dispepsia, etc.) y en vías respiratorias (tos, rinitis y trastornos faríngeos).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

No se conocen interacciones medicamentosas con otros productos por vía oral.

POSOLOGÍA

Ingerir el contenido de un sobre después de las comidas principales y antes de acostarse.

DISPONIBILIDAD EN MÉXICO

Este dispositivo se encuentra disponible en México.

ABREVIATURAS

• **CNA**: Capacidad Neutralizante del Ácido • **ECA**: Ensayo Clínico Aleatorizado • **ERGE**: Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico • **IBP**: Inhibidor de Bomba de Protones • **MEq**: Miliequivalentes.

REFERENCIAS

1. Jagadesh K, Chidananda KN: Study of Acid Neutralizing Capacity of Various Antacid Formulations. *Asian J. Pharm. Technol. Innov.* [Internet]. 2015; 03(12): 113–120.
2. Garg V, Narang P, Taneja R: Antacids revisited: review on contemporary facts and relevance for self-management. *J. Int. Med. Res.* 2022; 50(3): 030006052210864.
3. Woodland P and Sifrim DJBp. The refluxate: the impact of its magnitude, composition and distribution. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*

2010;24: 861–871. DOI: 10.1016/j.bpg.2010.09.002.

4. Bardhan KD, Strugala V and Dettmar PW. Reflux revisited: advancing the role of pepsin. *Int J Otolaryngol* 2012; 2012: 646901. DOI: 10.1155/2012/646901.
5. Kuruvilla JT. Antipeptic activity of antacids. *Gut* 1971; 12: 897–898.
6. Fordtran JS and Collyns JA. Antacid pharmacology in duodenal ulcer. Effect of antacids on postcibal gastric acidity and peptic activity. *N Engl J Med* 1966; 274: 921–927.
7. Clain JE, Malagelada J-R, Chadwick VS, et al. Binding properties *in vitro* of antacids for conjugated bile acids. *Gastroenterology* 1977; 73: 556–559.
8. Mandel KG, Daggy BP, Brodie DA, Jacoby HI. Review article: Alginate-raft formulations in the treatment of heartburn and acid reflux. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 669–90.
9. Lambert JR, Korman MG, Nicholson L, Chan JG. In-vivo antireflux and raft properties of alginates. *Aliment Pharmacol Ther* 1990; 4: 615–22.
10. Moss HA, Washington N, Greaves JL, Wilson CL. Anti-reflux agents, stratification or floatation? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1990; 2: 45–51. Tran T, Lowry AM, El-Serag HB. Meta-analysis: the efficacy of over-the-counter gastro-oesophageal reflux disease therapies. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25:143–153.
11. Collings KL, Rodriguez-Stanley S, Proskin HM, et al. Clinical effectiveness of a new antacid chewing gum on heartburn and oesophageal pH control. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:2029–2035.
12. Holtmeier W, Holtmann G, Caspary WF, Weingärtner U. On-demand treatment of acute heartburn with the antacid hydrotalcite compared with famotidine and placebo: randomized double-blind cross-over study. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41:564–570.
13. Deraman MA, Abdul Hafidz MI, Lawenko RM, et al. Randomised clinical trial: the effectiveness of Gaviscon Advance vs non-alginate antacid in suppression of acid pocket and post-prandial reflux in obese individuals after late-night supper. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 51:1014–1021.
14. Kim JH, Lee YC, Kim EH, et al. The clinical efficacy of a pure alginate formulation (Lamina G) for controlling symptoms in individuals with reflux symptoms: a randomized clinical study. *Gut Liver* 2019; 13:642–648.

15. Giannini EG, Zentilin P, Dulbecco P, *et al.* A comparison between sodium alginate and magaldrate anhydrous in the treatment of patients with gastroesophageal reflux symptoms. *Dig Dis Sci* 2006; 51:1904–1909.
16. Thomas E, Wade A, Crawford G, *et al.* Randomised clinical trial: relief of upper gastrointestinal symptoms by an acid pocket-targeting alginate-antacid (Gaviscon Double Action) - a double-blind, placebo-controlled, pilot study in gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39:595–602.
17. Wilkinson J, Wade A, Thomas SJ, *et al.* Randomized clinical trial: a double-blind, placebo-controlled study to assess the clinical efficacy and safety of alginate-antacid (Gaviscon Double Action) chewable tablets in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2019; 31:86–93.
18. Reimer C, Lødrup AB, Smith G, Wilkinson J, Bytzer P. Randomised clinical trial: alginate (Gaviscon Advance) vs placebo as add-on therapy in reflux patients with inadequate response to a once daily proton pump inhibitor. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43:899–909.
19. Manabe N, Haruma K, Ito M, *et al.* Efficacy of adding sodium alginate to omeprazole in patients with nonerosive reflux disease: a randomized clinical trial. *Dis Esophagus* 2012; 25:373–380.
20. Yuan YZ, Fang JY, Zou DW, *et al.* Alginate antacid (Gaviscon DA) chewable tablets reduce esophageal acid exposure in Chinese patients with gastroesophageal reflux disease and heartburn symptoms. *J Dig Dis* 2016; 17:725–734.
21. Tran T, Lowry AM, El-Serag HB. Meta-analysis: the efficacy of over-the-counter gastro-oesophageal reflux disease therapies. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25:143–153.
22. Leiman DA, Riff BP, Morgan S, Metz DC, *et al.* Alginate therapy is effective treatment for GERD symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Dis Esophagus* 2017; 30:1–9.
23. Zhao CX, Wang JW, Gong M. Efficacy and safety of alginate formulations in patients with gastroesophageal reflux disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020; 24:11845–11857.
24. Jacyna MR, Boyd EJS, Wormsley KG: Comparative study of four an-

- tacids. *Postgrad. Med. J.* 1984; 60(707): 592-596.
25. Laurence L. Brunton, Bjorn C. Knollmann, editors. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 2023. Mc Graw Hill. 1-1645. 14th edition. ISBN: 978-1-264-25807-9.
26. Salisbury BH, Terrell JM: *Antacids*. StatPearls. 2021 Aug.
27. Valdovinos-Díaz M.A. y col. Recomendaciones de buena práctica clínica en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico. Revisión por expertos de la Asociación Mexicana de Gastroenterología. *Revista de Gastroenterología de México* 2024; 89: 121-143.
28. Savarino V, Pace F, Scarpignato C. Randomised clinical trial: mucosal protection combined with acid suppression in the treatment of non-erosive reflux disease – efficacy of Esoxx, a hyaluronic acid – chondroitin sulphate bioadhesive formulation. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;30(6):585-591.
29. Gaffney J, Matou-Nasri S, Grau-Olivares M, Slevin M. Therapeutic applications of hyaluronan. *Mol Biosyst* 2010; 6: 437–43.
30. Volpi N, Schiller J, Stern R, Soltes L. Role, metabolism, chemical modifications and applications of hyaluronan. *Curr Med Chem* 2009; 16: 1718–45.
31. Lauder RM. Chondroitin sulphate: a complex molecule with potential impacts on a wide range of biological systems. *Complement Ther Med* 2009; 17: 56–62.
32. du Souich P, Garcia AG, Verges J, Montell E. Immunomodulatory and anti-inflammatory effects of chondroitin sulphate. *J Cell Mol Med* 2009; 13: 1451–63.
33. Ramya Dev D, Sandhya P, Vedha Hari BN. Poloxamer: a novel functional molecule for drug delivery and gene therapy. *J Pharm Sci Res* 2013; 5: 159–65.
34. Palmieri B, Corbascio D, Capone S, Lodi D. Preliminary clinical experience with a new natural compound in the treatment of esophagitis and gastritis: symptomatic effect. *Trends Med* 2009;9:219-225.
35. Palmieri B, Merighi A, Corbascio D, Rottigni V, Fistetto G, Esposito A. Fixed combination of hyaluronic acid and chondroitin-sulphate oral formulation in a randomized double blind, placebo controlled study for treatment of symptoms in patients with non-erosive gastroesophageal reflux. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013;17:3272-3278.

Capítulo 4

Bloqueadores H2. ¿Siguen Siendo Útiles?

Dr. Juan Miguel Abdo Francis^A, Dr. Daniel Enrique Flores Pérez^B, Dr. Said Tufik Abdo Rodríguez^C, Dr. Jorge Miguel Abdo Rodríguez^D

PUNTOS CLAVE

- Los bloqueadores H2 actúan en receptores de histamina-2 reduciendo la producción de ácido de manera reversible.
- Son medicamentos útiles en el tratamiento a corto plazo de enfermedades como reflujo gastroesofágico y úlcera péptica.
- En grupos de riesgo a fracturas o enfermedad renal, se prefiere el uso de bloqueadores H2 en comparación con uso crónico de IBP.
- Los bloqueadores H2 al generar un bloqueo de la secreción ácida aproximado del 60-70%, tienen menor probabilidad de generar hipersecreción ácida de rebote al suspender el tratamiento de forma gradual.
- Existen varios informes en la literatura donde se plantea la efectividad de los antagonistas H2 para el escape de ácido nocturno.

DEFINICIÓN

Los bloqueadores H2 (ARH2) son una clase de fármacos supresores de ácido que inhiben los receptores de histamina-2 en el estómago bloqueando parte de la señal química responsable de desencadenar su producción, lo que los convierte en la opción preferida cuando los antiácidos como el carbonato de calcio, hidróxido de aluminio, magaldrato y almagato son insuficientes. Desde los años sesenta, este grupo de fármacos ha representado una herramienta en el manejo de la secreción de ácido para el tratamiento de la enfermedad ácido péptica. En 1972, Black y sus colaboradores descubrieron el receptor H2 de la célula parietal, lo que cambió la historia de la enfermedad ácido péptica. Su descubrimiento los llevó a recibir el Premio Nobel.¹

^AGastroenterólogo y Endoscopista. Hospital Angeles Acoxpa. Expresidente AMG, AMEG y SIED, Ciudad de México, México.

^BResidente de Gastroenterología. Hospital Español de México, Ciudad de México, México.

^CMédico General, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Tecnológico de Monterrey, Ciudad de México, México.

^DResidente de Medicina Interna. Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", Ciudad de México, México.

La cimetidina fue el primer medicamento de este grupo en ser comercializado en 1976. Las dosis utilizadas de cimetidina son de 300 mg 4 veces al día o de 800 mg por la noche. La evolución terapéutica llevó a la ranitidina, roxatidina, nizatidina y famotidina, mejorando la potencia. La dosis de ranitidina y nizatidina es de 150 mg cada 12 horas o 300 mg por la noche, y de famotidina 20 mg cada 12 horas o 40 mg por la noche. La nizatidina no está disponible en México desde hace muchos años. La roxatidina nunca se comercializó en nuestro país. La ranitidina, un medicamento con una potencia de 4 a 6 veces mayor que la cimetidina, por mucho tiempo fue considerado el tratamiento más importante en el tratamiento de úlcera péptica, llegando a ser incluso el tercer fármaco más comercializado a nivel mundial.²

Estos fármacos están aprobados por la *Federal Drugs Administration* (FDA) de los Estados Unidos para el tratamiento de uso corto y en condiciones no complicadas de enfermedad por reflujo gastroesofágico, úlceras gástricas o duodenales, hipersecreción gástrica, acidez e indigestión leve e infrecuente. En el embarazo, los antiácidos, generalmente, se consideran agentes de primera línea para el control de la acidez. Los ARH2 son categoría B para su uso durante el embarazo al considerarse seguros por no tener efectos teratogénicos conocidos.

MECANISMO DE ACCIÓN

Su mecanismo de acción consiste en disminuir la secreción de ácido gástrico al bloquear, reversiblemente, los receptores H₂ de histamina ubicados en las células parietales gastrointestinales. Durante la fase postprandial, la gastrina estimula la liberación de histamina de las células enterocromafines, la cual, al unirse a los receptores H₂, provoca la liberación de ácido gástrico. Al bloquear el receptor H₂ se impide esta unión, reduciendo la secreción ácida de manera parcial al seguir disponibles los receptores muscarínicos de la célula parietal. Los ARH2 son útiles para síntomas ocasionales, pues tardan entre 30 y 90 minutos (promedio 60 minutos) en presentar alivio sintomático para la acidez y regurgitación ácida, con una duración que oscila entre 4 y 10 horas. Sin embargo, es importante considerar que inducen taquifilaxia a corto plazo.¹

EFFECTOS ADVERSOS

Los antagonistas de los receptores H₂ suelen ser bien tolerados en general, con efectos secundarios leves que pueden incluir cefalea, estreñimiento o diarrea, náuseas y mialgias. Ocasionalmente, pueden causar

erupciones cutáneas, vértigo, astenia o excitación, hipersudoración, bradicardia sinusal, elevación temporal de las transaminasas, hepatitis y síndromes confusionales, especialmente en sujetos de edad avanzada o con insuficiencia renal o hepática grave. Se ha observado que el uso de ARH2 en pacientes con insuficiencia renal, insuficiencia hepática o mayores de 50 años puede estar asociado con efectos secundarios del sistema nervioso central como delirio, confusión, alucinaciones o disartria, siendo la cimetidina y la famotidina las causantes más comunes de estos síntomas.

Otros efectos adversos reportados incluyen leucopenia, trombopenia, agranulocitosis y pancitopenia. La presencia de ginecomastia, galactorrea e impotencia se observa, principalmente, con el uso de cimetidina. En cuanto a la interacción con otros fármacos, la cimetidina, al ser inhibidora del citocromo P-450 (CYP450), puede interferir con la metabolización de otros fármacos por esta enzima, como la teofilina, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y la warfarina. De manera adicional, está asociada con la ginecomastia, la reducción del recuento de espermatozoides e impotencia en hombres, así como la galactorrea en mujeres.⁴

En años recientes surgieron preocupaciones sobre la seguridad de la ranitidina debido a la detección del compuesto cancerígeno N-nitrosodimetilamina (NDMA) en versiones, tanto de patente, como genéricas. En abril de 2020, la FDA ordenó retirar del mercado todos los productos de ranitidina y recomendó a los consumidores suspender su uso. Además, la FDA promovió un retiro voluntario de nizatidina por la presencia de NDMA en ciertos lotes. Sin embargo, Strauss y colaboradores de la Universidad de Harvard y el Hospital General de Massachusetts negaron esta relación.⁵

En un segundo comunicado, la FDA mencionó que la ranitidina no formaba NDMA cuando se exponía al ácido gástrico ni en el intestino delgado, y que su administración oral no aumentaba la excreción urinaria de 24 horas. Sin embargo, en abril de 2020, la FDA anunció que, tras una evaluación más detallada, se confirmó que los niveles de NDMA en la ranitidina aumentaban durante el almacenamiento normal y, aún más, en condiciones de temperatura elevada. También se reconoció que los niveles de NDMA aumentaban con la antigüedad del producto, superando los límites de consumo diario aceptable. Por lo tanto, se solicitó el retiro del medicamento del mercado y se recomendó a los pacientes dejar de tomarlo, desecharlo y no continuar su uso. En México, en octubre de 2019, la Comisión para la Prevención de Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) emitió un comunicado instando a la población a evitar la compra de medicamentos que contenían ranitidina, al personal médico a no prescribirlos y

a reportar cualquier efecto adverso. Asimismo, se indicó a las farmacias y distribuidoras suspender la comercialización de este medicamento.⁶⁻⁹

Un estudio de cohorte de “You” publicado en 2023 por la revista JAMA, donde se utilizaron 3 declaraciones de salud y 9 bases de datos de Estados Unidos, Inglaterra, España, Francia, Corea del Sur y Taiwán, utilizó un puntaje de propensión a larga escala en una población de al menos 20 años, sin historia de cáncer, que utilizaron antagonistas de H2 por más de 30 días de 1986 a 2020. Su objetivo era valorar la relación del uso de este grupo de medicamentos con el desarrollo de cualquier tipo de cáncer. Los resultados mostraron que en los 909,168 participantes que utilizaron ranitidina, la incidencia de cáncer fue de 14.30 eventos por cada 1000 persona-años, mientras que en los otros 274,831 que utilizaron otro tipo de antagonistas de H2, la incidencia fue de 15.03 por cada 1000 persona-año; la base de datos de Corea del Sur y España mostró un incremento de riesgo de cáncer con ranitidina en comparación con otros antagonistas de H2 (<20%) y que la ranitidina no se asoció con aumento de riesgo esofágico, gástrico o colorrectal, en comparación con famotidina y omeprazol.

Este es el primer estudio publicado acerca de la relación de la ranitidina con el cáncer, con una población mayor a 1 millón de participantes, sin embargo, en sus limitaciones están que se trata de un estudio retrospectivo, al no poder realizarse de forma prospectiva por el retiro del medicamento del mercado. En cuanto al hallazgo de NDMA en la ranitidina, la EMA (*European Medicines Agency*) reportó también el hallazgo de esta sustancia en el antihipertensivo valsartán, por lo que se realizaron varios estudios de cohorte donde no se encontró asociación con incidencia de cáncer. La EMA concluyó que una toma diaria por 7 años de valsartán contaminada con NDMA podría aumentar los casos en una relación 1:5000, con resultados similares por la FDA (1:8000), por lo que no se retiró este medicamento. Sin embargo, hasta la fecha, no se ha realizado un estudio similar con la ranitidina. Este estudio concluyó que no existe una asociación consistente del uso de ranitidina con el riesgo de cáncer en comparación con otros antagonistas de H2, por lo que no se sugiere el tamizaje de cáncer en aquellos expuestos a ranitidina.¹⁰

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Aunque los inhibidores de la bomba de protones (IBP) son el tratamiento principal para la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) debido a su potente supresión del ácido, usar un bloqueador H2 tiene ventajas

específicas. Una de ellas es su acción más rápida, lo que es útil para quienes necesitan alivio inmediato de los síntomas y su uso en pacientes con alergia a los IBP. Los bloqueadores H2 pueden ser preferibles para un uso a corto plazo o intermitente, proporcionando control ocasional de la acidez gástrica o alivio según sea necesario. Además, son, generalmente, más económicos que los IBP, siendo una opción más asequible para quienes carecen de cobertura médica o recursos financieros.¹¹

La famotidina tiene un perfil de seguridad bien establecido y se considera confiable, tanto a corto, como a largo plazo. Se han asociado menos efectos adversos con la famotidina en comparación con los IBP, especialmente, con el uso prolongado. Esto la convierte en una opción preferida para ciertos grupos de pacientes, ya que tiene un menor riesgo de efectos secundarios relacionados al uso prolongado de IBP, como fracturas y enfermedades renales. Adicionalmente, la famotidina presenta una menor probabilidad de interacciones farmacológicas al interferir menos con el metabolismo de otros medicamentos. La menor supresión del ácido es importante en el tratamiento de la ERGE, especialmente, en pacientes con síntomas leves. Mientras que los IBP pueden reducir la producción de ácido hasta 90-95%, la famotidina, generalmente, la reduce aproximadamente 60-70%. Además, es menos probable que la famotidina provoque una hipersecreción ácida de rebote al suspender, a diferencia de los IBP, lo que la hace más adecuada para aquellos que necesitan reducir gradualmente los medicamentos supresores de ácido.¹²

Los bloqueadores H2 pueden ser un complemento en la terapia de ERGE junto con los IBP, especialmente para la sintomatología nocturna. Un estudio de William Flackler y cols. muestra que añadir un bloqueador H2 al tratamiento con IBP reduce significativamente el ácido gástrico nocturno. Aunque su uso regular no disminuye la producción de ácido de manera constante, usarlos intermitentemente podría controlar los niveles de ácido, según sea necesario, para los síntomas del paciente. Tomar un bloqueador H2 antes de dormir, en situaciones propensas al reflujo como después de una comida pesada o consumo de alcohol, podría ser una estrategia efectiva para mitigar el daño del reflujo ácido nocturno.¹³

Existen varios informes en la literatura donde se plantea la efectividad de los antagonistas H2 para el escape de ácido nocturno. El metaanálisis llevado a cabo por Yiping Wang, *et al.* en 2009, que incluyó 8 estudios controlados, mostró que el uso de ARH2 adicionales antes de acostarse puede disminuir la tasa de prevalencia de la irrupción nocturna del ácido gástrico. Los ARH2 administrados antes de acostarse pueden disminuir el porcentaje de tiempo durante el cual el pH es inferior a 4.0.¹⁴

Maha Begg y cols., en 2023, llevaron a cabo una revisión sistemática¹⁵ comparando la seguridad y eficacia de los IBP y los ARH2 en el manejo de los pacientes con enfermedad ulcero péptica. En esta revisión se compararon 35 estudios seleccionados. La población en estudio incluyó hombres y mujeres adultos con dolor epigástrico causado por erosión de la mucosa gástrica. Los tipos de úlceras variaron desde úlceras gástricas refractarias, sintomáticas, duodenales resistentes a cimetidina o ranitidina, prepilóricas y úlceras gástricas y duodenales. Los tipos de IBP incluidos en los estudios fueron omeprazol y lanzoprazol; los antagonistas del receptor de histamina-2 fueron ranitidina y cimetidina. En los resultados del estudio se menciona lo evidente que es la superioridad de los IBP, tanto para curar las úlceras, así como en el alivio de los síntomas, y son más eficaces en diversos entornos clínicos.

Además, mencionan que son la clase de gastroprotección más eficaz, al menos en enfermedad por úlcera péptica. En algunos estudios se resalta que los ARH2 conllevan más efectos secundarios como impotencia, mareos, dolores de cabeza y xerostomía.

Según el estudio realizado por Bardhan y cols.¹⁶ en 107 pacientes, el omeprazol fue significativamente mejor que el ARH2 continuo en el tratamiento de la curación de las úlceras pépticas refractarias a las cuatro y ocho semanas. Los pacientes que no respondieron al tratamiento con ARH2 fueron tratados con cuatro semanas adicionales de omeprazol, lo que aumentó la tasa de curación 86%. En un ensayo comparativo, aleatorizado, doble ciego realizado por Bate *et al.*¹⁷, 74 de 102 pacientes (73%) que tomaban omeprazol tenían úlceras curadas, en comparación con 50 de 87 pacientes (58% promedio), que tomaban cimetidina. Un estudio realizado por Lauritsen *et al.*¹⁸ en 176 pacientes con úlcera prepilórica consistió en administrar 30 mg de omeprazol una vez al día y cimetidina 1 g 4 veces al día; la tasa de curación acumulada fue, consistentemente, mayor en el grupo de omeprazol en comparación con el grupo de cimetidina. En las conclusiones se menciona que los IBP son los medicamentos más seguros y eficaces para tratar la enfermedad ulcero péptica; el mejor control de la secreción ácida con omeprazol da como resultado un alivio y curación más rápido de los síntomas. Las úlceras resistentes se pueden tratar prolongando la dosis estándar.

Estudios recientes indican que los ARH2 tienen aplicaciones adicionales. Se ha descubierto que la famotidina potencia la acción antibacteriana de la rifampicina contra bacterias Gram-negativas y revierte la resistencia a medicamentos. La famotidina altera la membrana celular del *Acinetobacter Baumanns*, regulando la expresión del gen *ompA* y provocando una disipación de la membrana plasmática. Además, modula el

gradiente de pH y aumenta la generación de especies reactivas de oxígeno, lo que resulta en una mayor mortalidad bacteriana y la inhibición de la formación de biopelícula. Estudios en ratones infectados han mostrado que la combinación de famotidina y rifampicina mejora la supervivencia y reduce la carga bacteriana en los órganos. La famotidina puede ser un complemento eficaz de la rifampicina, ofreciendo una nueva opción para el tratamiento de infecciones bacterianas Gram-negativas.¹⁹

La fisiopatología de la infección por COVID-19 se caracteriza por una respuesta antiinflamatoria inducida por la tormenta de citocinas, que contribuye a la morbilidad y mortalidad de los pacientes. Estudios observacionales recientes sugieren que la famotidina puede atenuar esta actividad y el curso clínico del COVID-19. Aunque aún no se ha demostrado una actividad antiviral directa de la famotidina, se postula que bloquea los efectos de la histamina liberada por los mastocitos. Se plantea la hipótesis de que la famotidina activa el reflejo inflamatorio a través del nervio vago, inhibiendo la inflamación mediante la transducción de señales del receptor nicotínico de acetilcolina alfa 7 ($\alpha 7nAChR$) para prevenir la tormenta de citocinas.

Para evaluar los posibles efectos antiinflamatorios de la famotidina se realizaron experimentos en ratones expuestos a una tormenta de citocinas inducida por lipopolisacáridos. Dado que los antagonistas H₂ tienen una penetración limitada en la barrera hematoencefálica, se administró famotidina por vía intracerebroventricular e intraperitoneal. La famotidina administrada intraperitonealmente redujo significativamente las concentraciones séricas de factor de necrosis tumoral e interleucina 6, mejorando la supervivencia. Estos resultados señalan un efecto antiinflamatorio del nervio vago no identificado previamente.²⁰ Al inicio del brote de COVID-19, diversos grupos de investigación utilizaron algoritmos de acoplamiento computacional para identificar la famotidina como un posible inhibidor de las proteasas principales del SARS-CoV-2. Se sugería que este fármaco, seguro, económico y sin patente, podría detener la replicación del virus, ofreciendo beneficios clínicos. Sin embargo, investigaciones posteriores han demostrado que la famotidina no se une de manera significativa a estas proteasas ni inhibe la replicación del virus.²¹

Finalmente, algunos estudios han vinculado el uso de ARH₂ con el aumento de peso inducido por antipsicóticos, un problema común en personas con esquizofrenia que se relaciona con mayores riesgos para la salud. Se llevó a cabo un metaanálisis que comparó terapias para prevenir este aumento de peso con placebo, evaluando la eficacia de la metformina, topiramato, antagonistas H₂, moduladores de monoaminas y otros medicamentos. Se encontró que la metformina puede ser efectiva en la

prevención del aumento de peso, mientras que otros agentes como los antagonistas H2 (nizatidina, famotidina y ranitidina) o los moduladores de monoaminas (reboxetina y fluoxetina) pueden tener cierta eficacia. Por otro lado, el topiramato probablemente no sea efectivo en este contexto.²²

ABREVIATURAS

• **ARH2**: Bloqueadores H2 • **COFEPRIS**: Comisión Para la Prevención de Riesgos Sanitarios • **CYP450**: Citocromo P-450 • **EMA**: European Medicines Agency • **ERGE**: Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico • **FDA**: Federal Drugs Administration • **IBP**: Inhibidores de la Bomba de Protones • **JAMA**: Journal of the American Medical Association • **NDMA**: N-Nitrosodimetilamina • **SARS-CoV-2**: Virus del Síndrome Respiratorio Agudo Severo Tipo-2 • **α 7nAChR**: Receptor Nicotínico de Acetilcolina Alfa 7

REFERENCIAS

1. Caitlin C. Nugent. (2023). H2 Blockers. PubMed. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525994/#article-22473.s2>
2. Schunack, W. (2007). What are the differences between the H2-receptor antagonists? *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 1, 493s–503s. doi:10.1111/j.1365-2036.1987.tb00658.x
3. Servey J, Chang J. Over-the-Counter Medications in Pregnancy. *Am Fam Physician*. 2014 Oct 15;90(8):548-55
4. Fox RK, Muniraj T. Pharmacologic Therapies in Gastrointestinal Diseases. *Med Clin North Am*. 2016 Jul;100(4):827-50
5. Strauss DG, Florian J, Keire D. Risk of N-Nitrosodimethylamine (NDMA) Formation with Ranitidine. *JAMA*. 2021 Nov 23;326(20):2077
6. Cofepris. (2019). La Cofepris informa sobre los productos que contienen dentro de su formulación al principio activo Ranitidina. Recuperado 15 de marzo de 2024, de <https://www.gob.mx/cofepris/articulos/la-cofepris-informa-sobre-los-productos-que-contienen-dentro-de-su-formulacion-al-principio-activo-ranitidina>.
7. FDA. (2019). Statement on new testing results, including low levels of impurities in ranitidine drugs. Recuperado 15 de marzo de 2024, de <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/statement-new-testing-results-including-low-levels-impurities-ranitidine-drugs>
8. ATSDR. (2020). ToxFAQsTM – N-nitrosodimetilamina (N-nitrosodimethylamine). Recuperado 15 de marzo de 2024, de https://www.atsdr.cdc.gov/es/toxfaqs/es_tfacts141.html

9. FDA. (2020). FDA requests removal of all ranitidine products (Zantac) from the market. Recuperado 14 de marzo de 2024, de <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-requests-removal-all-ranitidine-products-zantac-market>
10. You, S. C., Seo, S. I., Falconer, T., Yanover, C., Duarte-Salles, T., *et al.* Ranitidine Use and Incident Cancer in a Multinational Cohort. *JAMA network open*, 6(9), e2333495. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.33495>
11. MacFarlane B. Management of gastroesophageal reflux disease in adults: a pharmacist's perspective. *Integr Pharm Res Pract.* 2018; 7:41-52.
12. Howden, C. W., & Tytgat, G. N. (1996). The tolerability and safety profile of famotidine. *Clinical therapeutics*, 18 (1), 36–35.
13. [https://doi.org/10.1016/s0149-2918\(96\)80177-9](https://doi.org/10.1016/s0149-2918(96)80177-9)
14. Fackler, W. K., Ours, T. M., Vaezi, M. F., & Richter, J. E. (2002). Long-term effect of H2RA therapy on nocturnal gastric acid breakthrough. *Gastroenterology*, 122(3), 625–632.
15. <https://doi.org/10.1053/gast.2002.31876>
16. Yiping Wang, Tao Pan, & Qiong Wang. (2009). Additional bedtime H2-receptor antagonist for the control of nocturnal gastric acid breakthrough.
17. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Oct 7:(4):CD004275. doi: 10.1002/14651858.CD004275.pub3.
18. Maha Begg. (2023). Comparing the Safety and Efficacy of Proton Pump Inhibitors and Histamine-2 Receptor Antagonists in the Management of Patients with Peptic Ulcer Disease: A Systematic Review. *PubMed.* <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/37779765>
19. Bardhan KD, Naesdal J, Bianchi Porro G, *et al.* Treatment of refractory peptic ulcer with omeprazole or continued H2 receptor antagonists: a controlled clinical trial. *Gut.* 1991; 32:435–43
20. Bate CM, Wilkinson SP, Bradby GV, *et al.* Randomised, double blind comparison of omeprazole and cimetidine in the treatment of symptomatic gastric ulcer. *Gut.* 1989; 30:1323–1328.

21. Lauritsen K, Rune SJ, Wulff HR, *et al.* Effect of omeprazole and cimetidine on prepyloric gastric ulcer: double blind comparative trial. *Gut.* 1988; 29:249–253
22. Zhang MN, Zhao XO, Cui Q, Zhu DM, Wisal MA, Yu HD, Kong LC, Ma HX. Famotidine Enhances Rifampicin Activity against *Acinetobacter baumannii* by Affecting OmpA. *J Bacteriol.* 2023 Aug 24;205(8): e0018723. doi: 10.1128/jb.00187-23. Epub 2023 Jul 13. PMID: 37439688; PMCID: PMC10448789. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37439688/>
23. Yang H, George SJ, Thompson DA, Silverman HA, Tsaava T, Tynan A, Pavlov VA, Chang EH, Andersson U, Brines M, Chavan SS, Tracey KJ. Famotidine activates the vagus nerve inflammatory reflex to attenuate cytokine storm. *Mol Med.* 2022 May 16;28(1):57. doi: 10.1186/s10020-022-00483-8. PMID: 35578169; PMCID: PMC9109205. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35578169/>
24. Malone RW. More Than Just Heartburn: Does Famotidine Effectively Treat Patients with COVID-19? *Dig Dis Sci.* 2021 Nov;66(11):3672-3673. doi: 10.1007/s10620-021-06875-w. Epub 2021 Feb 24. PMID: 33625612; PMCID: PMC7903029. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7903029/>
25. Agarwal SM, Stogios N, Ahsan ZA, Lockwood JT, Duncan MJ, Takeuchi H, Cohn T, Taylor VH, Remington G, Faulkner GEJ, Hahn M. Pharmacological interventions for prevention of weight gain in people with schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022 Oct 3;10(10):CD013337. doi: 10.1002/14651858.CD013337.pub2. PMID: 36190739; PMCID: PMC9528976. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36190739/>

Capítulo 5

Inhibidores de la Bomba de Protones. Una Historia de Más de 30 Años

Dr. Sergio Sobrino Cossío^A, Dr. Julio César Soto Pérez^B

PUNTOS CLAVE

- Los IBP se introdujeron clínicamente hace más de 25 años y, desde entonces, han demostrado ser agentes invaluable, seguros y eficaces para el tratamiento de una variedad de trastornos relacionados con el ácido.
- Aunque todos los miembros de esta clase actúan de manera similar, existen diferencias entre los IBP en relación con sus propiedades farmacocinéticas, metabolismo e indicaciones clínicas aprobadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA).
- A pesar de su eficacia general, los IBP tienen limitaciones relacionadas con su corta vida media plasmática y la necesidad de una dosificación asociada previa a las comidas.
- Dos de los principales problemas de los IBP en la actualidad son su sobreutilización y los errores en la indicación terapéutica, mismos que incrementan el riesgo de efectos secundarios.
- Las interacciones farmacológicas derivadas del uso de IBP se deben, fundamentalmente, al mecanismo de absorción y a la inhibición del citocromo P450.
- Adherirse a las recomendaciones basadas en la evidencia representa el único enfoque racional de una terapia efectiva y segura.

DEFINICIÓN

La secreción ácida de la célula parietal (CP) puede ser bloqueada por los inhibidores de la bomba de protones (IBP). Esta clase farmacológica sustituyó a los antagonistas de los receptores H₂ (AR-H₂) en el tratamiento de las enfermedades relacionadas con el ácido.^{1,2} Estos fármacos

^AMiembro Titular de la Academia Mexicana de Cirugía, Profesor de la Facultad de Medicina, UNAM, Editor en Jefe de Cirugía y Cirujanos Hospital Angeles del Pedregal, Ciudad de México.

^BGastroenterólogo, Especialidad en Endoscopia del Aparato Digestivo, Especialista en Motilidad Gastrointestinal (Neurogastroenterología), Adscrito al Servicio de Gastroenterología del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos, Clínica de Fisiología Digestiva (MotiLab), Ciudad de México.

son eficaces (condiciones ideales) / efectivos (en el mundo real), seguros, tolerables y tienen una baja tasa de eventos adversos. Mejoran la calidad de vida, y brindan un adecuado balance beneficio / daño y perfil farmacogenómico en las distintas entidades clínicas.³

Los IBP son bases débiles ($\sim pK_a4$) con dos anillos (piridina y benzimidazol) unidos por un grupo metilsulfínico (anillo lateral variable). El blanco molecular es el bloqueo selectivo de la enzima H⁺, K⁺-ATPasa gástrica mediante la unión con enlaces covalentes de las cisteínas en las Bombas de Protones (BP) de la CP activada.^{4,5,6,7,8}

CLASIFICACIÓN

Los IBP son mezclas equimolares de dos isómeros (racematos-estereo *enantiómeros*) con distribución espacial en espejo (actividad óptica): un enantiómero está girado a la izquierda (levógiro: S) y el otro a la derecha (dextrógiro: R); uno de ellos tiene mayor actividad. Ejemplo: El omeprazol (1989) es racémico; el esomeprazol (S-Omeprazol; 2000) es un enantiómero con mayor eficacia y seguridad.^{4,5,6} La tabla 1 muestra las diferencias farmacológicas de los IBP de 1^a generación *versus* 2^a generación (esomeprazol). La vida media ($t_{1/2}$) plasmática es 1-1.5 h de IBP de 1^a generación. La $t_{1/2}$ es el tiempo que transcurre para que la concentración disminuya a la mitad. Si la $t_{1/2}$ es menor debe administrarse más frecuentemente. La $t_{1/2}$ de los fármacos de 3^a generación (ilaprazol y tenatoprazol) es 8 h. La galénica mejora el rendimiento al aumentar la biodisponibilidad de las concentraciones plasmáticas: 1) Aumentar/fraccionar la dosis, 2) Isomería, 3) Mecanismos de liberación, 4) Transportadores (sódico o magnésico), 5) Bicarbonato de sodio (alcalinización gástrica).⁹

Tabla 1. Comparación de las Características de los Ensayos Clínicos en las Diferentes Fases de Desarrollo de Fármacos.

Características	Fase I	Fase II	Fase III	Fase IV
Población.	Descriptivo (un grupo)	Comparativo, de preferencia ensayo clínico aleatorizado.	Ensayo clínico aleatorizado.	Descriptivo, comparativo.
Diseño de estudio.	Sujetos sanos.	Pacientes con criterios de selección estrictos*	Pacientes con criterios menos estrictos.	Todo tipo de pacientes.
Grupo de comparación.	No hay.	Placebo.	Placebo o fármaco similar.	Puede no haber, o contra fármaco similar.

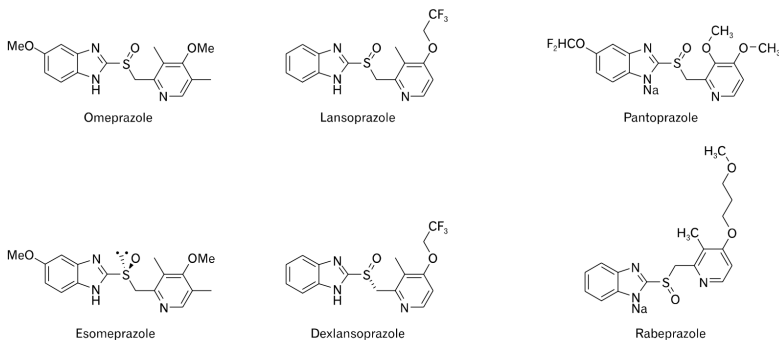
Características	Fase I	Fase II	Fase III	Fase IV
Objetivo principal	Seguridad.	Seguridad y eficacia.	Eficacia, efectividad, seguridad.	Seguridad.
VARIABLES DE EFICACIA	No hay.	Síntomas y subrogados.	Datos relevantes desde el punto de vista clínico.	Datos relevantes desde el punto de vista clínico.
VARIABLES DE SEGURIDAD	Eventos adversos comunes.	Eventos adversos comunes.	Eventos adversos menos comunes.	Todos los eventos adversos.
Duración	Corta (semanas).	Corta (semana, meses).	Larga (meses, años).	Corta o larga.
Número participantes.	80-120	Centenas.	Centenas, miles.	Miles.

Zurita-Cruz, JN, Barbosa-Cortés L, Villasis-Keever MA. From research to practice: clinical phases for drug development *Rev Alerg Mex.* 2019;66(2):246-253
<http://www.revistaalergia.mx>

MECANISMOS DE ACCIÓN

En su forma no protonada (ionizada), los IBP penetran libremente las membranas lipídicas.^{5,6} Estas prodrogas quedan atrapadas en la CP, único compartimento del organismo rodeado por una membrana con pH <4 (sangre 7.35-7.35). La actividad inhibitora es más duradera y depende de la unión con los enlaces disulfuro. La figura 1 muestra la estructura de los IBP.

Figura 1. Estructuras de los IBP. Ref. 4



Un IBP debe ser ingerido 30-60 min antes del alimento para asegurar que las BP estén activas. Esto permitirá la concentración máxima [Cmax] en la sangre. [Cmax] en µg/ml es la medida farmacocinética que determina la dosis (velocidad de absorción).¹⁰ La cubierta entérica (pH-sensible/tiempo) evita la degradación (o activación) al proteger el núcleo (contra el ácido) para alcanzar el sitio de absorción.¹¹ Al disolverse el recubrimiento, es absorbido en el duodeno (pH > 5.6); otros lo harán en el íleon terminal (dexlansoprazol). La [Cmax] es alcanzada a los 30 minutos. Las tablas 2 y 3 muestran las propiedades farmacocinéticas. El transporte del IBP en la sangre (plasma, eritrocitos o proteínas) para la distribución depende de la fijación a las proteínas.^{11,12,13}

Tabla 2. Propiedades farmacocinéticas de los IBP. Ref. 4

Parámetro	Omeprazol	Lansoprazol	Pantoprazol	Rabeprazol	Esomeprazol
Dosis (mg)	20	30	40	20	40
Tmax (h)	1-4	1.2-2.1	2-4	3-5	1.0-3.5
Cmax (µg h/ml)	0.23-23.2	1.62-3.25	2.87-8.61	1.14	2.1-2.4 a 20 mg, 4.7-5.1 (40 mg)
AUC (µg h/ml)	0.58-3.47	4.6-13.5	5.22-13.04	2.22	4.2 a 20 mg, 12.6 (40 mg)
V (L/Kg)	0.13-0.35	0.4	0.15		0.22-0.26
CL (mL/min)	400-620	400-650	90-225		160-330
T1/2 (h)	0.5-1.2	0.9-2.1	0.8-2.0	0.6-1.4	1.3-1.6

tmax, time to maximal plasma concentration; Cmax, maximal plasma concentration; AUC, area under the plasmic concentration curve; V, apparent volume of distribution; CL, clearance; t1/2, elimination half-life.

Tabla 3. Propiedades Farmacocinéticas de los IBP. Ref. 7

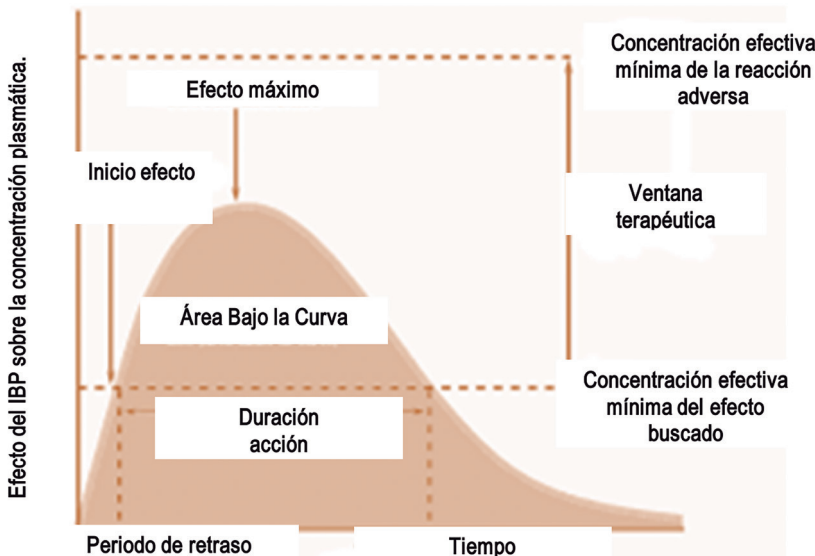
Parámetro	Omeprazol	Esomeprazol	Lansoprazol	Rabeprazol	Pantoprazol
Biodisponibilidad (%)	30-40	50-68	80-85	52	77
Pico Concentración Plasmática (h)	0.5-3.5	1.0-2.0	1.5-2.0	1.0-2.0	1.1-3.1
Vida Media Eliminación	0.5-1.0	1.3	1.3-1.7	0.7-1.5	1.0-1.9
Patrones Cinéticos	No lineal	No lineal	Lineal	Lineal	Lineal
Unión Proteínas (%)	95	97	97	96	98

Parámetro	Omeprazol	Esomeprazol	Lansoprazol	Rabeprazol	Pantoprazol
Metabolismo	Hepático (CYP2C19, CYP3A4)	Hepático (CYP2C19, CYP3A4)	Hepático (CYP2C19, CYP3A4)	Reducción no enzimática (CYP2C19, CYP3A4)	Hepático (CYP2C19, CYP3A4)
Excreción Urinaria (%)	77	80	14-23	30-35	71.80

t_{max} , time to maximal plasma concentration; C_{max} , maximal plasma concentration; AUC, area under the plasmic concentration curve; V, apparent volume of distribution; CL, clearance; $t_{1/2}$, elimination half-life.

El efecto de supresión ácida está relacionado con la dosis total y el Área Bajo la Curva de la concentración plasmática ([AUC₂₄]) en µg h/ml. El [AUC₂₄] es la concentración plasmática del fármaco. Los IBP se eliminan rápidamente del plasma. Después de la administración repetida, los IBP con farmacocinética no-lineal (omeprazol y esomeprazol) tendrán un aclaramiento disminuido (↑[AUC₂₄]) por la inhibición de CYP2C19. Otros tienen farmacocinética lineal (pantoprazol).^{5,6,14} La figura 2 muestra el efecto del IBP sobre la concentración plasmática.

Figura 2. Concentración plasmática del fármaco y efectos. **AUC:** área bajo la curva; **Cmax:** concentración máxima; **CME:** concentración efectiva mínima del efecto buscado; **CMT:** concentración efectiva mínima de la reacción adversa; **IE:** ventana terapéutica; **PL:** período de latencia; **TE:** tiempo de exposición; **Tmax:** tiempo máximo. Fuente: Armijo4.¹³



1. Acumulación del IBP en la CP. Las prodrogas (pKa <4,0) quedan atrapadas en el espacio ácido (selectividad). El pKa de los IBP es variable: ~4,0 (omeprazol, lansoprazol y pantoprazol) y 5,0 (rabeprazol). Una base será más débil si tiene un pKa menor. El pKa es el pH donde la mitad de

la molécula está ionizada (la otra no). Allí sufren una transformación: **1ª protonación** (molécula más pesada al adicionar un hidrogenión).^{5,15,16}

2. Activación del IBP. La producción del metabolito activo (sulfonamida) requiere un medio más ácido para su activación.^{4,5,6}

Cada día se secretan ~1% de nuevas BP por hora (~25% al día). Con la 1ª dosis bloqueamos 75% de las BP activas. Se requieren 4-5 días para lograr la supresión ácida (estado estacionario).^{5,15,16} Los IBP son inactivos en la forma nativa y requieren ser metabolizados en el hígado (Citocromo P-450, isoenzimas CYP2C19, CYP3A4 y, en menor grado, CYP2C9 y 2D6) que producen metabolitos sin efecto antisecretor. El polimorfismo CYP2C19 es el factor farmacogenético más importante que afecta a la respuesta.¹⁷ Según la tasa metabólica del omeprazol, los individuos se clasifican en metabolizadores extensos homocigotos (homoEM), metabolizadores extensos heterocigotos (heteroEM) y metabolizadores lentos (PM). Los PM exhiben una [AUC₂₄] 3 a 10 veces mayor que los homoEM, los heteroEM tienen una [AUC₂₄] 2 a 3 veces mayor.¹³ El genotipo CYP2C19 influye en la diferencia. Los enantiómeros (S o R) del omeprazol tienen diferente afinidad CYP. El s-omeprazol es menos sensible (mejor nivel plasmático). El lansoprazol también fue metabolizado por CYP2C19 y CYP3A4.^{12,17}

SITIOS DE UNIÓN A LA H⁺, K⁺-ATPASA GÁSTRICA

La sulfonamida (molécula activa) forma enlaces estables con las cisteínas (Cys321, Cys813, Cys822 y Cys892). Los IBP se unen a la subunidad α (H⁺, K⁺, ATPasa) en las cisteínas Cys813 en el Dominio Transmembrana TM5 y 6 que se unirá a la enzima en la configuración E2 y la Cys892. Los sitios de reacción difieren entre los IBP. El lansoprazol reacciona con Cys813 y Cys321, el pantoprazol con Cys813 y Cys822 (50%). Esto último confiere una propiedad especial para la inhibición covalente de la enzima, ya que no es accesible a la acción reductora del glutatión que rompe los enlaces disulfuro.^{3,4,5,18,19}

INDICACIONES Y EVIDENCIA CLÍNICA.

Los IBP se introdujeron clínicamente hace más de 25 años y desde entonces han demostrado ser agentes invaluable, seguros y eficaces para el tratamiento de una variedad de trastornos relacionados con el ácido.

La secreción de ácido gástrico es un proceso complejo y multifactorial regulado por al menos tres estímulos diferentes sobre la célula parietal. Estas

vías incluyen la elaboración paracrina de gastrina e histamina, así como las acciones de la acetilcolina muscarínica posganglionar. Siendo unos medicamentos potentes en la inhibición de la secreción de ácido gástrico.

Aunque todos los miembros de esta clase actúan de manera similar, existen ligeras diferencias entre los IBP en relación con sus propiedades farmacocinéticas, metabolismo e indicaciones clínicas aprobadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA). Tabla. 4.

Tabla 4. Propiedades Farmacocinéticas de los Inhibidores de la Bomba de Protones

	Omeprazol	Esomeprazol	Lansoprazol	Dexlansoprazol	Pantoprazol	Rabeprazol
Biodisponibilidad %	30-40	64-90	80-85	–	77	40
Tiempo en alcanzar el nivel plasmático máximo (tmax, h)	0.5-3.5	1.5	1.7	1-2. 4-5	2-3	2-5
Enlace protéico, %	95	97	97	96	98	96.3
Vida media, horas	0.5-1	1-1.5	1.6	1-2	1-1.9	1-2
Excreción primaria	Hepática	Hepática	Hepática	Hepática	Hepática	Hepática
Metabolismo hepático	CYP2C19	CYP2C19	CYP2C19	CYP2C19 CYP3A4	CYP2C19 CYP3A4	CYP2C19

25 Years of Proton Pump Inhibitors: A Comprehensive Review. Gut Liver 2017; 11:27-37

A pesar de su eficacia general, los IBP tienen limitaciones relacionadas con su corta vida media plasmática y la necesidad de una dosificación asociada previa a las comidas, lo que puede provocar síntomas importantes en algunos individuos, especialmente, por la noche. Se han desarrollado IBP de acción más prolongada y tecnología para prolongar la actividad de los IBP convencionales para abordar específicamente estas limitaciones, y mejorar los resultados clínicos.²⁰

La farmacia galénica es una de las ciencias farmacéuticas que se encarga de la transformación de fármacos y principios activos en medicamentos con una forma farmacéutica determinada, la cual permite su fácil administración y asegura que proporcionen una adecuada respuesta terapéutica. De esta manera el objetivo es encontrar para cada principio activo la presentación del medicamento mejor adaptada para el tratamiento de una enfermedad, lo que ha generado el desarrollo de medicamentos adicionados con bicarbonato, la formación de isómeros, así como productos con liberación prolongada.²¹ En general, son muy eficaces en el tratamiento de trastornos relacionados con el ácido. Tabla 5

Tabla 5. Indicaciones aprobadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) para Inhibidores de la Bomba de Protones.

Indicación	Omeprazol	Esomeprazol	Lansoprazol
Enfermedad por reflujo gastroesofágico			
Esofagitis erosiva - Tratamiento (curación)	✓	✓	✓
Esofagitis erosiva - Tratamiento (mantenimiento)	✓	✓	✓
Enfermedad por reflujo no erosiva	✓	✓	✓
Enfermedad ácido péptica			
Úlcera duodenal - Tratamiento (curación)	✓		✓
Úlcera duodenal - Tratamiento (mantenimiento)			✓
Úlcera gástrica - Tratamiento (curación)	✓		✓
Úlceras inducidas por AINE - Tratamiento (curación)			✓
Úlceras inducidas por AINE - Tratamiento (profilaxis)		✓	✓
Síndrome de Zollinger-Ellison	✓	✓	✓
Tratamiento de <i>Helicobacter pylori</i>			
Terapia dual	✓		✓
Terapia triple	✓	✓	✓
Población pediátrica			
Cualquier edad (dosificación basada en el peso)	✓	✓	✓
Edad mayor a 5 años			
Usos especiales y no autorizados			
Sangrado gastrointestinal agudo (IV) no varicoso		✓	✓
Administración mediante sonda nasogástrica		✓	✓
Indicación	Dexlansoprazol	Pantoprazol	Rabeprazol
Enfermedad por reflujo gastroesofágico			
Esofagitis erosiva - Tratamiento (curación)	✓	✓	✓
Esofagitis erosiva - Tratamiento (mantenimiento)	✓	✓	✓
Enfermedad por reflujo no erosiva	✓		✓
Enfermedad ácido péptica			
Úlcera duodenal - Tratamiento (curación)			
Úlcera duodenal - Tratamiento (mantenimiento)			
Úlcera gástrica - Tratamiento (curación)			
Úlceras inducidas por AINE - Tratamiento (curación)			
Úlceras inducidas por AINE - Tratamiento (profilaxis)			
Síndrome de Zollinger-Ellison		✓	✓

Tratamiento de <i>Helicobacter pylori</i>			
Terapia dual			
Terapia triple			✓
Población pediátrica			
Cualquier edad (dosificación basada en el peso)			✓
Edad mayor a 5 años		✓	
Usos especiales y no autorizados			
Sangrado gastrointestinal agudo (IV) no varicoso		✓	
Administración mediante sonda nasogástrica	x		

El estudio de Scarpignato, realizado por tres sociedades científicas italianas en colaboración con paneles de revisores expertos internacionales, muestra la forma de abordar 13 escenarios clínicos en donde existe controversia sobre cómo prescribir los IBP y como el uso indebido de medicamentos es común.²² Tabla 6

Tabla 6. Resumen de las conclusiones de Scarpignato *et al.* sobre la idoneidad de la terapia con inhibidores de la bomba de protones (IBP) en 13 escenarios clínicos de incertidumbre y mal uso común, aprobadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA).

Motivo de uso
Terapia con IBP a largo plazo apropiada
<ul style="list-style-type: none"> • Esófago de Barrett • Curación y mantenimiento de esofagitis erosiva grado C o D de Los Angeles • Eosinofilia esofágica sensible a IBP • Úlcera péptica idiopática (<i>H. pylori</i> y AINE/ aspirina negativos) • Enfermedad de Zollinger-Ellison • ERGE sensible a IBP/enfermedad por reflujo no erosivo • Usuarios de AINE no selectivos a largo plazo con alto riesgo de complicaciones gastrointestinales superiores o usuarios de inhibidores de la cox-2 a largo plazo con un episodio previo de hemorragia gastrointestinal • Terapia antiplaquetaria en pacientes con alto riesgo de complicaciones gastrointestinales superiores (edad >65 años o uso concomitante de corticosteroides o anticoagulantes o antecedentes de enfermedad ulcerosa péptica) • Esteatorrea refractaria a la terapia de reemplazo enzimático en pancreatitis crónica
Terapia con IBP a corto plazo apropiada (ciclo de 4 a 12 semanas)
<ul style="list-style-type: none"> • Curación de la esofagitis erosiva de grado A o B de Los Angeles • Esofagitis eosinofílica • Erradicación de <i>H. pylori</i> (en combinación con antibióticos) • Profilaxis de úlceras por estrés en pacientes de alto riesgo (es decir, pacientes críticamente enfermos con insuficiencia respiratoria o coagulopatía) • Dispepsia funcional • Tratamiento y mantenimiento de la úlcera péptica • Antes de la endoscopia por hemorragia aguda del tubo digestivo superior • Después del tratamiento endoscópico de una hemorragia gastrointestinal por úlcera de alto riesgo
Uso de IBP no apropiado
<ul style="list-style-type: none"> • Usuarios de corticosteroides sin tratamiento concomitante con AINE • Para prevenir el sangrado por gastropatía hipertensiva en pacientes cirróticos • Pancreatitis aguda • Profilaxis de úlceras por estrés en pacientes hospitalizados que no se encuentran en estado crítico y que no tienen alto riesgo de formación de úlceras ni hemorragia gastrointestinal
Uso de IBP de beneficio incierto
<ul style="list-style-type: none"> • ERGE que no responde al IBP • ERGE extraesofágica (sin síntomas típicos)

IBP Inhibidor de la bomba de protones, AINE Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, ERGE enfermedad por reflujo gastroesofágico

El Comité de actualizaciones de la práctica clínica de la Asociación Americana de Gastroenterología (AGA) ha revisado y evaluado las recomendaciones de los riesgos asociados con el uso a largo plazo de los IBP, centrándose en tres indicaciones comunes: enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), esófago de Barrett (EB) y profilaxis hemorrágica con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE).²³ Tabla 7

Tabla 7. Recomendaciones para los IBP

Recomendaciones de mejores prácticas
<p>Recomendación 1: Los pacientes con ERGE y complicaciones relacionadas con el ácido (esofagitis erosiva o estenosis péptica) deben tomar un IBP para la curación a corto plazo y el control de los síntomas a largo plazo.</p> <p>Justificación: Los IBP son muy eficaces para curar la esofagitis y controlar los síntomas de ERGE, y es probable que este beneficio supere los riesgos derivados de los IBP. No hay evidencia a favor o en contra de los IBP en pacientes asintomáticos con esofagitis curada o a favor de los IBP más allá de 12 meses.</p>
<p>Recomendación 2: Los pacientes con ERGE no complicada que responden a los IBP a corto plazo deben intentar suspenderlos o reducirlos posteriormente. Los pacientes que no pueden reducir los IBP deben considerar la monitorización ambulatoria del pH/impedancia esofágica antes de comprometerse con IBP de por vida para ayudar a distinguir la ERGE de un síndrome funcional. Los mejores candidatos para esta estrategia pueden ser pacientes con síntomas predominantemente atípicos o aquellos que carecen de una predisposición evidente a la ERGE (p. ej., obesidad central, hernia de hiato grande).</p> <p>Justificación: Los IBP a corto plazo son muy eficaces para la ERGE sin complicaciones. La mayoría de los pacientes con ERGE no complicada responden a los IBP a corto plazo y posteriormente pueden reducirlos a una dosis inferior a la diaria. Debido a que los pacientes que no pueden reducir los IBP enfrentan una terapia de por vida, consideraríamos realizar pruebas para detectar un trastorno relacionado con el ácido en esta situación. Sin embargo, no existe evidencia de alta calidad en la que basar esta recomendación.</p>
<p>Recomendación 3: Los pacientes con esófago de Barrett y ERGE sintomática deben tomar IBP a largo plazo.</p> <p>Justificación: Los IBP tienen un beneficio sintomático claro y un posible beneficio para desacelerar la progresión de la enfermedad de Barrett. Es probable que los IBP a largo plazo produzcan un beneficio neto en estos pacientes.</p>
<p>Recomendación 4: Los pacientes asintomáticos con esófago de Barrett deben considerar un IBP a largo plazo.</p> <p>Justificación: La evidencia de que los IBP retardan la progresión de la enfermedad de Barrett es de baja calidad, pero la evidencia de los efectos adversos de los IBP también es de baja calidad. Debido a que no hay evidencia de alta calidad en ninguno de los lados de esta pregunta, es una recomendación débil y la decisión debe individualizarse según los pacientes.</p>
<p>Recomendación 5: Los pacientes con alto riesgo de sufrir hemorragia relacionada con úlceras debido a los AINE deben tomar un IBP si continúan tomando AINE.</p> <p>Justificación: Los IBP son muy eficaces para prevenir el sangrado relacionado con las úlceras en pacientes adecuadamente seleccionados que toman AINE, y es probable que este beneficio supere los riesgos relacionados con los IBP.</p>
<p>Recomendación 6: La dosis de IBP a largo plazo debe reevaluarse periódicamente para poder prescribir la dosis efectiva más baja de IBP para controlar la afección.</p> <p>Justificación: Los usuarios de IBP a largo plazo a menudo reciben IBP en dosis superiores a las necesarias para controlar su afección. Dado que la reducción de los IBP suele tener éxito, es lógico reevaluar periódicamente la dosificación de los IBP para prescribir la dosis mínima necesaria.</p>
<p>Recomendación 7: Los usuarios de IBP a largo plazo no deben utilizar probióticos de forma rutinaria para prevenir infecciones.</p> <p>Justificación: No hay evidencia a favor o en contra de los probióticos para prevenir infecciones en usuarios prolongados de IBP.</p>

Recomendación 8: Los usuarios de IBP a largo plazo no deben aumentar de forma rutinaria su ingesta de calcio, vitamina B12 o magnesio más allá de la cantidad diaria recomendada (CDR).

Justificación: No hay evidencia a favor o en contra del uso de vitaminas o suplementos más allá de la dosis diaria recomendada en usuarios de IBP a largo plazo. Muchos adultos están por debajo de la dosis diaria recomendada de varias vitaminas o minerales y, en estos adultos, es razonable aumentar la ingesta para alcanzar la dosis diaria recomendada independientemente del uso de IBP.

Recomendación 9: Los usuarios de IBP a largo plazo no deben examinar ni controlar de forma rutinaria la densidad mineral ósea, la creatinina sérica, el magnesio o la vitamina B12.

Justificación: No hay evidencia a favor o en contra de pruebas específicas para pacientes que toman IBP a largo plazo. Este tipo de pruebas de detección (p. ej., para detectar deficiencia de hierro o vitamina B12) se pueden ofrecer, pero no se ha demostrado ningún beneficio.

Recomendación 10: No se deben seleccionar formulaciones específicas de IBP en función de los riesgos potenciales.

Justificación: No existe evidencia convincente para clasificar las formulaciones de IBP según el riesgo.

AGA CLINICAL PRACTICE UPDATE: EXPERT REVIEWS. The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice From the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology* 2017; 152:706–715

EVENTOS ADVERSOS

Los IBP constituyen uno de los grupos farmacológicos más prescritos en todo el mundo. Su uso se ha incrementado de manera importante año con año. Dos de los principales problemas de los IBP en la actualidad son su sobreutilización y los errores en la indicación terapéutica, mismos que incrementan el riesgo de efectos secundarios. Los más descritos, habitualmente, son cefalea, estreñimiento, diarrea, náuseas y dolor abdominal. Estas manifestaciones son, casi siempre, de aparición aguda, intensidad leve, auto limitadas, no relacionadas, con dosis o edad y, en general, con escaso significado en la práctica clínica, pues, su incidencia, raramente, supera el 3%; su control no condiciona, en general, reducciones en la dosis. Es poco usual la aparición de efectos adversos graves.²⁴ Tabla 8

Tabla 8. Efectos adversos de los IBP

El consumo crónico de estos fármacos favorece el desarrollo de los siguientes efectos adversos:
• Cefalea • Estreñimiento • Diarrea • Náuseas • Dolor Abdominal
Estas manifestaciones son siempre:
• Aparición aguda • Intensidad leve • Auto limitadas • No relacionadas con dosis o edad • Con escaso significado clínico (incidencia 1-3%) • Sin existir diferencias significativas entre los diversos IBP
Siendo poco frecuente la aparición de efectos adversos graves.

IBP	Pacientes (n)	Cefalea (%)	Diarrea (%)	Náuseas (%)	Urticaria (%)
Omeprazol	2,812	2.4	1.9	0.9	1.1
Lanzoprazol	5,669	2.9	4.1	2.6	0.7
Pantoprazol	3,555	1.3	1.5	0.015	0.4

ACTUALIZACIÓN EN INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES. Seguridad e interacciones de los inhibidores de la bomba de protones: lecciones aprendidas en millones de pacientes. *Gastroenterol Hepatol*, 2010;33(Supl 1):15-21.

La AGA también ha revisado y evaluado la evidencia de los posibles efectos adversos asociados a los IBP y, a lo largo de esta revisión, se ha supuesto un efecto de clase con respecto a los IBP porque no hay pruebas de alta calidad de que las formulaciones de IBP difieran significativamente en sus posibles efectos adversos.²³ Tabla 9, Tabla 10, Tabla 11.

Tabla 9. Resumen de la evidencia de posibles efectos adversos asociados a los IBP

Possible efecto adverso	Tipos de estudios	Validez al daño (amenaza)	Calidad general de la evidencia
Enfermedad del riñón	Solo observacional	<ul style="list-style-type: none"> • Modesto tamaño del efecto. • La confusión residual tiene como consecuencia el daño. • Ausencia del efecto dosis-respuesta. 	Muy bajo
Demencia	Solo observacional	<ul style="list-style-type: none"> • Modesto tamaño del efecto. • La confusión residual tiene como consecuencia el daño. 	Muy bajo
Fractura de hueso	Solo observacional	<ul style="list-style-type: none"> • Resultados inconsistentes. • Modesto tamaño del efecto. • La confusión residual tiene como consecuencia el daño. 	Bajo o muy bajo
Infarto al miocardio	Observacional Estudios controlados aleatorizados (ECA)	<ul style="list-style-type: none"> • Los resultados difieren entre los ECA y los estudios observacionales. • Análisis secundario de los datos de ECA. • Modesto tamaño del efecto. • La confusión residual tiene como consecuencia el daño. 	Muy bajo
Sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado	Observacional Estudios cruzados	<ul style="list-style-type: none"> • Datos escasos. • La confusión residual tiene como consecuencia el daño. • Sesgo protopático. 	Bajo

AGA CLINICAL PRACTICE UPDATE: EXPERT REVIEWS. The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice From the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology* 2017;152:706–715

Tabla 10. Resumen de la evidencia de posibles efectos adversos asociados a los IBP

Possible efecto adverso	Tipos de estudios	Validez al daño (amenaza)	Calidad general de la evidencia
Peritonitis bacteriana espontánea	Solo observacional	<ul style="list-style-type: none"> • Modesto tamaño del efecto. • La confusión residual tiene como consecuencia el daño. 	Muy bajo
Infección por <i>Clostridium difficile</i>	Solo observacional	<ul style="list-style-type: none"> • Modesto tamaño del efecto. • La confusión residual tiene como consecuencia el daño. 	Bajo

Neumonía	Observacional Estudios controlados aleatorizados (ECA)	<ul style="list-style-type: none"> • Los resultados difieren entre los ECA y los estudios observacionales. • Análisis secundario de los datos de ECA. • Modesto tamaño del efecto. • La confusión residual tiene como consecuencia el daño. • Sesgo protopático. 	Muy bajo
Deficiencias de micronutrientes	Solo observacional	<ul style="list-style-type: none"> • Resultados inconsistentes. • Modesto tamaño del efecto. • Ausencia del efecto dosis-respuesta. • La confusión residual tiene como consecuencia el daño. 	Bajo o muy bajo
Enfermedades malignas gastrointestinales	Observacional Estudios controlados aleatorizados (ECA)	<ul style="list-style-type: none"> • Los resultados difieren entre los ECA y los estudios observacionales. • Los ECA usan resultados sustitutos. • Modesto tamaño del efecto. • La confusión residual tiene como consecuencia el daño. • Confusión por indicación y sesgo protopático. 	Muy bajo

AGA CLINICAL PRACTICE UPDATE: EXPERT REVIEWS. The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice From the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology* 2017;152:706–715

Tabla 11. Resumen de la evidencia sobre el beneficio de los IBP a largo plazo para la ERGE, el esófago de Barrett y la profilaxis de las hemorragias con AINE

Beneficio en el uso de IBP	Tipos de estudios	Advertencias de validez	Calidad general de la evidencia
ERGE con esofagitis o estenosis	Observacional/ Estudios controlados aleatorizados	Generalidad a esofagitis no grave. Ausencia de datos a largo plazo.	Moderada a alta
ERGE sin esofagitis ni estenosis	Observacional/ Estudios controlados aleatorizados	Generalidad a síntomas leves. Ausencia de datos a largo plazo. Ausencia de resultados objetivos.	Moderada
Esófago de Barrett con ERGE	Observacional/ Estudios controlados aleatorizados	Evidencia indirecta extrapolada de ERGE. Ausencia de datos a largo plazo.	Moderada a alta
Esófago de Barrett sin ERGE	Observacional	Resultados inconsistentes. Efecto modesto.	Baja
Profilaxis de hemorragias con AINE	Observacional/ Estudios controlados aleatorizados	Generalidad a un menor riesgo inicial de hemorragia. Ausencia de datos a largo plazo.	Alta

AGA CLINICAL PRACTICE UPDATE: EXPERT REVIEWS. The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice From the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology* 2017;152:706–715

Se resume la información de seguridad disponible sobre el uso de IBP a largo plazo con las preocupaciones agrupadas según la solidez de los datos que la fundamentan y su importancia.²² Tabla 12

Tabla 12. Calidad de la evidencia y riesgos de efectos adversos asociados con los inhibidores de la bomba de protones (IBP) a largo plazo

	Possible efecto adverso	Naturaleza de la evidencia	Estimación de riesgo
Causalidad establecida, idiosincrásica, rara.	Nefritis intersticial aguda.	Observacional, casos y controles.	RM5.16 (2.21-12.05)
Causalidad probada, pero de mínima importancia.	Pólipos de glándulas fúndicas.	Observacional.	RM2.2 (1.3-3.8)
	Deficiencia de Vitamina B12.	Observacional, casos y controles.	RM1.65 (1.58-1.73)
Asociación débil, causalidad probable.	Crecimiento bacteriano del intestino delgado.	Metaanálisis.	RM2.28 (1.23-4.21)
	Peritonitis bacteriana espontánea en pacientes cirróticos.	Revisión sistemática / Metaanálisis.	RM2.17 (1.46-3.23)
	Encefalopatía hepática en pacientes cirróticos.	Observacional, casos y controles.	Respuesta dosis dependiente RM3.01 (1.78-5.10)
	Infección por <i>Clostridium difficile</i> .	Estudio de cohorte observacional.	RM2.10 (1.20-3.50)
	Deficiencia de hierro.	Observacional, casos y controles.	RM2.49 (2.35-2.64)
	Hipomagnesemia.	Cohorte observacional basada en la población.	RM2.00 (1.36-2.93)
Asociación débil, causalidad no probada.	Fractura de hueso.	Observacional, casos y controles.	RM2.65 (1.80-3.90)
	Enfermedad renal crónica.	Cohorte observacional basada en la población.	RR 1.50 (1.14-1.96)
	Demencia.	Cohorte observacional prospectiva.	RR1.44 (1.36-1.52)
	Infarto al miocardio.	Observacional.	RR1.16 (1.09-1.24)
	Neumonía adquirida en la comunidad.	Revisión sistemática / Metaanálisis.	RM1.49 (1.16-1.92)

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Las interacciones farmacológicas derivadas del uso de IBP se deben, fundamentalmente, a 2 mecanismos: a la absorción y a la inhibición del citocromo P450. Son más frecuentes en algunas poblaciones de pacientes (con inmunidad comprometida) y sus manifestaciones clínicas pueden

depender de ciertos factores, como el estado del genotipo de enzimas, la etnia y el régimen farmacológico.²⁵

El incremento del pH intragástrico producido por la acción de los IBP modifica la absorción de otros fármacos o nutrientes.²⁴ La interacción dependiente del pH gástrico es específica de la clase y no parece ser notablemente diferente entre los IBP.

El mayor número de interacciones de los IBP se produce por vía del citocromo P450, ya que el omeprazol y esomeprazol se comportan como inhibidores de la isoenzima CYP2C19. El lansoprazol, pantoprazol y rabeprazol presentan una menor incidencia de interacciones farmacológicas por su baja afinidad a complejos enzimáticos que participan en los mecanismos de eliminación de fármacos.

La supresión ácida reduce la absorción de determinados fármacos como levotiroxina, antifúngicos azólicos (ketoconazol, itraconazol), atazanavir, cefpodoxime, enoxacina y dipiridamol, mientras que aumenta la de furosemida ácido acetil salicílico, nifedipina, digoxina y alendronato. Solo unas pocas interacciones farmacológicas (diazepam, warfarina, fenitoína y metotrexato) que involucran a los IBP (principalmente omeprazol y lansoprazol) son de importancia clínica, por tratarse de fármacos con estrecho rango terapéutico.²⁵ Tabla 13

Tabla 13. Interacciones de los IBP

Recomendaciones de mejores prácticas	
Ácido Acetil Salicílico	El uso junto con omeprazol, lansoprazol y esomeprazol no afecta a la efectividad del antiagregante. No hay datos sobre otros IBP (nivel de evidencia 1b).
Clopidogrel	El uso conjunto de IBP con clopidogrel incrementa el riesgo de eventos cardiovasculares mayores, pero su efecto sobre la mortalidad global no ha podido ser demostrado (nivel de evidencia 1a).
Prasugrel	Sus niveles no se ven afectados si se utiliza, conjuntamente, con omeprazol, lansoprazol, pantoprazol o esomeprazol (nivel de evidencia 2b).
Anticoagulantes orales	<p>Esomeprazol y omeprazol disminuyen el aclaramiento de warfarina, pero en las implicaciones clínicas, los datos son insuficientes (nivel de evidencia 1b); no se ve afectada su efectividad si se utiliza junto con pantoprazol. (nivel de evidencia 2b).</p> <p>En general, en el tratamiento con anticoagulantes orales antagonistas de la vitamina K, no se considera necesario sustituir omeprazol por otro IBP, solo ajustar la dosis del anticoagulante según el valor del <i>international normalized ratio</i>, pues no parece alterar este valor de forma significativa, ni aumentar el riesgo de complicaciones. Respecto a los nuevos anticoagulantes orales directos, no existe una interacción demostrada entre los IBP y dichos fármacos.</p>
Teofilina	No se precisa reajustar el tratamiento en pacientes que estén utilizándola junto con lansoprazol, pantoprazol y omeprazol (nivel de evidencia 1b) y rabeprazol (nivel de evidencia 4). No hay suficientes datos respecto a esomeprazol.

Inhibidores de la proteasa	Se desaconseja su uso debido a que se produce una reducción significativa de su biodisponibilidad, ya que la absorción de estos depende del pH ácido intragástrico. Contraindicado uso de nelfinavir y esomeprazol.
Digoxina	Los niveles de digoxina no aumentan si se utiliza, conjuntamente, con pantoprazol, pero los datos en la literatura son escasos. El omeprazol sí incrementa los niveles de digoxina en sangre. No hay suficientes datos respecto a otros IBP (nivel de evidencia 2b).
Diazepam	Los IBP pueden aumentar los niveles séricos de las benzodiazepinas metabolizadas por oxidación (diazepam, furazepam, triazolam, alprazolam, clonazepam, midazolam), excluyendo el lorazepam y oxazepam, que se metabolizan por conjugación. El uso de omeprazol y esomeprazol puede aumentar los niveles de diazepam en sangre al disminuir su aclaramiento. A las dosis recomendadas, una interacción farmacocinética entre benzodiazepinas e IBP es menos probable con pantoprazol, lansoprazol y rabeprazol que con omeprazol. En consecuencia, esos fármacos IBP podrían considerarse en sujetos polimedicados
Metotrexato	Sus niveles en sangre se elevan con el uso conjunto con IBP.
Anticonceptivos orales	No hay evidencia de interacciones farmacológicas entre pantoprazol y anticonceptivos orales. No hay datos respecto a otros IBP (nivel de evidencia 2b).
Levotiroxina	La interacción de BP con levotiroxina está descrita: puede afectar esta combinación a la eficacia de levotiroxina. Se recomienda, por tanto, que la pauta de levotiroxina se tome 1 hora antes o 4 horas después de la administración de los IBP. El pantoprazol no modifica sus niveles en sangre. No hay datos respecto a otros IBP (nivel de evidencia 2b).
Itraconazol oral	Los IBP pueden reducir su eficacia (nivel de evidencia 2b).

Actualización en la prescripción de inhibidores de la bomba de protones. Qué hacer y qué no hacer. Medicina de Familia. SEMERGEN, 2021: 47: 267-279

En cualquier caso, se recomienda valorar individualmente la necesidad del tratamiento con IBP en pacientes tratados con clopidogrel y los beneficios esperados del mismo en relación con sus posibles riesgos.²⁴

POSOLOGÍA

Los IBP son fármacos seguros y, en general, bien tolerados y sus beneficios superan a los posibles efectos adversos. Adherirse a las recomendaciones basadas en la evidencia representa el único enfoque racional de una terapia efectiva y segura. Existen dosis equipotenciales entre los diferentes IBP. Tabla 14. Si bien, existen ciertas disparidades farmacológicas entre los distintos IBP, sí hay datos que permiten orientar en determinadas enfermedades la elección de uno u otro IBP, ya que, dependiendo de la indicación terapéutica, la potencia de la inhibición de la secreción ácida gástrica requerida será diferente.²⁶

Tabla 14. Dosis equipotenciales entre diferentes IBP

	Omeprazol	Esomeprazol	Lansoprazol	Pantoprazol	Rabeprazol
Dosis baja	10	10	15	20	10
Dosis habitual	20	20	30	40	20
Dosis alta	40	40	60	80	40
Vía de administración	Oral/ parenteral	Oral/ parenteral	Oral	Oral/ parenteral	Oral
Horas de pH intragástrico >4	11.8	14	11.5	10.1	12.1

Actualización en la prescripción de inhibidores de la bomba de protones. Qué hacer y qué no hacer. Medicina de Familia. SEMERGEN, 2021; 47:267-279 Consideraciones prácticas en el manejo de los inhibidores de la bomba de protones. Rev Esp Enferm Dig, 2016; 108, N.º 3: 145-153.

En pacientes con síntomas típicos de ERGE se recomienda el uso de una dosis estándar de IBP a corto plazo (4-8 semanas). En ERGE y síntomas extraesofágicos doble dosis de IBP. En ERGE complicada, como estenosis esofágica o esófago de Barrett, deben prescribirse IBP a largo plazo. En pacientes con esofagitis eosinofílica se debe intentar un tratamiento con IBP a corto plazo (8-12 semanas). En infección por *Helicobacter pylori* y úlcera péptica debe administrarse el IBP 2 veces al día durante 7-14 días.²⁵ Los IBP de segunda generación como rabeprazol y esomeprazol han demostrado tener una mayor capacidad inhibitoria sobre *H. pylori* que los de primera generación.²⁶ Los pacientes en tratamiento con AINE o AAS tienen mayor riesgo de desarrollar úlceras gástricas en presencia de una serie de condiciones predisponentes. Se recomienda IBP a corto plazo (4-8 semanas) pero para los que presenten factores de riesgo que predispongan a la formación de úlceras, está indicado el tratamiento con dosis bajas de IBP como tratamiento preventivo y a largo plazo. En pacientes con úlceras sangrantes, los procedimientos endoscópicos representan el pilar del tratamiento, el IBP es de gran ayuda para disminuir las secuelas de una hemorragia reciente y puede administrarse de forma intravenosa, en bolo o en infusión continua, particularmente, después de la endoscopia. En pacientes graves, ingresados en la unidad de cuidados intensivos y en riesgo de desarrollar una úlcera de estrés, los IBP pueden prevenir la aparición de dichas lesiones y sus complicaciones en aquellos que requieren de ventilación mecánica durante 48 h o más, y quienes presentan coagulopatía.²⁵

DISPONIBILIDAD DE LOS IBP EN MÉXICO

Los IBP fueron aprobados por la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) en el año de 1989 y desde entonces se han comercializado en nuestro país. Tabla 15

Tabla 15. Inhibidores de la bomba de protones disponibles comercialmente en México
 Modificada 25 Years of Proton Pump Inhibitors: A Comprehensive Review. Gut Liver 2017; 11:27-37

Fármaco	Dosis mg	Endovenoso	Líquido / Suspensión	Genérico	En el mostrador
Omeprazol	10, 20, 40	Sí	No	Sí	Sí
Omeprazol Bicarbonato	20/1100, 40/1100	No	No	Sí	Sí
Esomeprazol	20, 40	Sí	Sí	Sí	Sí
Lansoprazol	15, 30	Sí	Sí	Sí	Sí
Dexlansoprazol	30, 60	No	No	No	No
Pantoprazol	20, 40	Sí	Sí	Sí	No
Pantoprazol magnésico	20, 40	No	No	No	No
Rabeprazol	20	No	No	No	No
Ilaprazol	10,20	No	No	No	No

Modificada 25 Years of Proton Pump Inhibitors: A Comprehensive Review.
 Gut Liver 2017; 11:27-37

ABREVIATURAS

• **ERGE:** Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico • **EB:** Esófago de Barrett • **IBP:** Inhibidores de la Bomba de Protones • **AR-H2:** Antagonistas de los Receptores H2

REFERENCIAS

1. Shanika LGT, Reynolds A, Pattison S, Braund R. Proton pump inhibitor use: systematic review of global trends and practices. *Eur J Clin Pharm* 2023; 79:1159-1172
2. Strand DS, Kim D, Peura DA. 25 Years of Proton Pump Inhibitors: A Comprehensive Review. *Gut Liver* 2017; 15;11(1):27-37.
3. Zurita-Cruz, JN, Barbosa-Cortés L, Villasís-Keever MA. From research to practice: clinical phases for drug development. *Rev Alerg Mex.* 2019;66(2):246-253
4. Shin, J.M., Sachs, G. Pharmacology of proton pump inhibitors. *Curr Gastroenterol Rep* 2008;10, 528–534.
5. Shin JM; Kim N. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the proton pump inhibitors. *J Neurogastroenterol Motil* 2013;19: 25-35.
6. Shin, J. M., & Sachs, G. Restoration of acid secretion following treatment with proton pump inhibitors. *Gastroenterology* 2002; 123; 1588-1597.

7. Shin JM, Sachs G. Long lasting inhibitors of the gastric H, K- ATPase. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2009; 2:461-8.
8. Ward, R.M., Kearns, G.L. Proton Pump Inhibitors in Pediatrics. *Pediatr Drugs* 15, 119–131 (2013)
9. Sobrino-Cossío, S., Teramoto-Matsubara, O., Mateos-Pérez, G., Abdo-Francis, J. M., Tawil, J., Olguín-Ramírez, C., ... & Galvis-García, E. S. In search of the grail: A race for acid suppression. *Rev Gastroentero Méx* 2019; 84(3), 344-356.
10. Food and Drug Administration (2009). Drugs, Dosage Form [consultado 6 Jul 2009]. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/FormsSubmissionRequirements/ElectronicSubmissions/Data-StandardsManualmonographs/ucm071666.htm>.
11. Felton LA, Porter SC. An update on pharmaceutical film coating for drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv.* 2013; 10:421-35, <http://dx.doi.org/10.1517/17425247.2013.763792>.
12. Missaghi S, Young C, Fegely K, et al. Delayed release film coating applications on oral solid dosage forms of proton pump inhibitors: Case studies. *Drug Dev Ind Pharm.* 2010;36: 180-9. 56
13. Rescigno A. Area under the curve and bioavailability. *Pharm Res.* 2000; 42:539-40.
14. Gedda K, Scott D, Besancon M, et al. Turnover of the gastric H⁺, K⁺-adenosine triphosphatase a subunit and its effect on inhibition of rat gastric acid secretion. *Gastroenterology* 1995; 109:1134-41
15. Schnoll-Sussman, F; Niec, R; Katz, P. O. Proton pump inhibitors: the good, bad, and ugly. *Gastrointest Endosc Clin* 2020;30: 239-251.
16. Herszényi, L; Bakucz, T; Barabás, L; Tulassay, Z. Pharmacological Approach to Gastric Acid Suppression: Past, Present, and Future. *Dig Dis* 2019, 1–8. doi:10.1159/000505204
17. Hagymási, K.; Müllner, K.; Herszényi, L.; Tulassay, Z. Update on the pharmacogenomics of proton pump inhibitors. *Pharmacogenomics.* 2011 Jun;12(6):873-88. doi: 10.2217/pgs.11.4. PMID: 21692617.
18. Savarino E, Marabotto E, Zentilin P, Furnari M, Bodini G, Pellegatta G, Lorenzon G, Della Coletta M, Ghisa M, Coppo C, Marinelli C, Savarino

- V. A safety review of proton pump inhibitors to treat acid-related digestive diseases. *Expert Opin Drug Saf.* 2018 Aug;17(8):785-794. doi: 10.1080/14740338.2018.1497155. Epub 2018 Jul 23.
19. Perry, I. E; Sonu, I.; Scarpignato, C.; Akiyama, J; Hongo, M; Vega, K J. Potential proton pump inhibitor related adverse effects. *Ann NY Acad Sci* 2020, nias.14428-. doi:10.1111/nias.14428.
20. Strand D, Kim D, Peura D. 25 Years of Proton Pump Inhibitors: A Comprehensive Review. *Gut Liver*, 2017;11:27-37.
21. Sánchez Peña MJ, Muñoz Almaguer ML, Díaz Vega G. *Farmacología general. Una guía de estudio.* McGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES, S.A. de C.V. 2014.
22. Yadlapati R, Kahrilas P. When is proton pump inhibitor use appropriate? *BMC Medicine*, 2017; 15,36: 1-4.
23. Freedberg D, Lawrence K, Yang Y. AGA CLINICAL PRACTICE UPDATE: EXPERT REVIEWS. The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice From the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology*, 2017;152:706 – 715.
24. Esplugues J, Martí-Cabrera M. ACTUALIZACIÓN EN INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES. Seguridad e interacciones de los inhibidores de la bomba de protones: lecciones aprendidas en millones de pacientes. *Gastroenterol Hepatol*, 2010;33(Supl 1):15-21.
25. Saiz Ladera S, Labarib P, García P. Actualización en la prescripción de inhibidores de la bomba de protones. Qué hacer y qué no hacer. *Medicina de Familia. SEMERGEN*, 2021; 47:267-279
26. Aguilera L, Martín de Argila de Prados C, Albillos A. Consideraciones prácticas en el manejo de los inhibidores de la bomba de protones. *Rev Esp Enferm Dig*, 2016 ; 108, N.º 3: 145-153.

Capítulo 6

PCABs. ¿Qué Ofrece esta “Nueva” Clase Terapéutica?

Dra. Dulce Méndez Hernández^A, Dr. Miguel Moreno Fuentes^B, Dr. Luis O. González Alcocer^C,
Dr. Luis Raúl Valdovinos García^D

PUNTOS CLAVE

- Los PCABs son moléculas diferentes a los IBP, sin embargo, el punto final de acción, al igual que los IBP, es bomba H⁺/K⁺-ATPasa en diferentes sitios.
- La unión de los PCABs a la bomba H⁺/K⁺-ATPasa es reversible, además de tener efecto farmacológico en bombas activas e inactivas.
- Los PCABs, a diferencia de los IBP, no son profármacos, esto explica su velocidad de acción, además, no son metabolizados por el citocromo CYP2C19, razón por la cual la efectividad de estos fármacos no es dependiente de la velocidad de metabolismo del paciente.
- Los PCABs tienen una vida media más prolongada en comparación con los IBP, posible explicación del mayor tiempo de inhibición ácida que poseen estos fármacos.
- Los PCABs son útiles en el manejo de pacientes con ERGE en sus fenotipos erosivos y no erosivos, además de úlceras pépticas en cámara gástrica y duodeno.

INTRODUCCIÓN

El control de la secreción del ácido gástrico con fármacos ha sido fundamental para tratar las diferentes patologías relacionadas con el ácido. En las últimas décadas se han investigado y desarrollado nuevos medicamentos con la finalidad de cubrir las necesidades de los clínicos y los pacientes para curar o tratar las patologías relacionadas al ácido.

^ADepartamento de Cirugía Experimental, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México.

^BDepartamento de Cirugía Experimental, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México.

^CDepartamento de Cirugía Experimental, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México.

^DDepartamento de Cirugía Experimental, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México. Sección de Estudios de Posgrado e Investigación de la Escuela Superior de Medicina del Instituto Politécnico Nacional.

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) han colocado, por mucho tiempo, la piedra angular para tratar trastornos ácido-pépticos, con amplia disponibilidad, múltiples indicaciones en la práctica clínica y, con el paso del tiempo, han demostrado ser fármacos seguros. Sin embargo, es deseable contar con agentes antisecretores de acción más rápida, estables en ácido y/o cada vez más potentes para mitigar algunas limitaciones de los IBP; este conjunto de limitaciones ha fomentado el desarrollo e interés en bloqueadores de ácido competitivos de potasio (PCABs).¹

Los bloqueadores de ácido competitivos de potasio representan un nuevo grupo de moléculas con innovaciones significativas en el tratamiento de trastornos relacionados con el ácido gástrico. Desde su estudio y aprobación en Asia,² han demostrado ser eficaces y seguros a corto plazo en una variedad de condiciones clínicas relacionadas con el ácido, incluida la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) en sus dos subtipos; enfermedad erosiva (ERGE erosiva) y no erosiva (ERNE), la úlcera gástrica, duodenal, péptica y la erradicación de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*).³ En este capítulo abordaremos más a detalle los bloqueadores de ácido competitivos de potasio desde su historia, mecanismo de acción, aplicaciones clínicas y el futuro para opciones terapéuticas.

DESARROLLO Y DESCUBRIMIENTO

Tanto los inhibidores de la bomba de protones, como los antagonistas de los receptores de histamina (H₂), son dos grupos farmacológicos ampliamente conocidos y prescritos.⁴ Ambos han mejorado la calidad de vida de los pacientes que sufren enfermedades asociadas al ácido gástrico.⁵ La introducción de los IBP revolucionó el tratamiento de las enfermedades relacionadas al ácido en los últimos 30 años al proveer una nueva opción con capacidad de supresión ácida más prolongada y potente comparada con los H₂ y con un perfil de seguridad amplio, lo que ha permitido a estos fármacos establecerse como el tratamiento farmacológico de elección a largo plazo.⁴ Los IBP han demostrado algunas limitaciones con el paso del tiempo, esto creó la necesidad de desarrollar un nuevo grupo farmacológico, los bloqueadores competitivos de potasio.⁶

Uno de los retos más importantes que ha surgido con el uso de los IBP es la dificultad en el control nocturno de los síntomas de la ERGE. Es bien conocido que los pacientes con síntomas nocturno de ERGE suelen desarrollar más complicaciones en la mucosa del esófago, además de deterioro en la calidad de vida secundario y costos, todo debido a alteraciones en la calidad del sueño y, por consiguiente, la productividad durante los horarios laborales.⁵

En los últimos años los IBP de segunda generación se posicionaron como líderes en el manejo de los síntomas nocturnos, al demostrar ser más efectivos que los de primera generación. Sin embargo, una proporción importante de los pacientes tratados con IBP de segunda generación refieren aún un efecto limitado en el control sintomático.⁵ Esta baja eficacia se ha adjudicado a una vida media corta y una unión irreversible a la bomba de protones. Es posible que la secreción circadiana del ácido gástrico (un pico que suele alcanzarse entre las 10 pm y las 2 am) y la vida media corta de estos fármacos que se toman por la mañana sea una de las explicaciones a su baja eficacia para el control de los síntomas nocturnos.⁷

Los IBP son profármacos (esto significa que son biológicamente inactivos, para activarse deben de sufrir un paso metabólico por el paciente), la mayor parte de los inhibidores de la bomba de protones son metabolizados por el citocromo P450 CYP2C19. Este metabolismo se ha convertido en una limitante adicional, ya que la variabilidad en el metabolismo interfiere en su efectividad según el fenotipo de dicho citocromo de cada individuo, con diferencias significativas en la exposición sistémica y los efectos supresores de ácido consecuentes.⁷

Otras de las limitaciones descritas para los IBP que han sido mencionadas en algunas fuentes son los estados avanzados de esofagitis erosiva, la enfermedad por reflujo gastroesofágico no erosivo y el reflujo gastroesofágico refractario.⁸

Debido a las necesidades no cubiertas por los IBP, en las últimas décadas se han desarrollado los bloqueadores competitivos de potasio, fármacos supresores potentes de la secreción ácida, con la finalidad de establecer nuevas opciones terapéuticas en el tratamiento de las enfermedades ácido pépticas, con mejoras en las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, así como perfiles de seguridad y tolerabilidad satisfactorios.

El primero desarrollado fue vonoprazan, disponible en Japón desde 2015. Otros incluyen revaprazan, tegoprazan y linaprazan.⁹ En la actualidad, los PCABs se encuentran aprobados predominantemente en Asia.⁸ El único aprobado por la FDA es vonoprazan. En México, solo se encuentra disponible actualmente el tegoprazan.

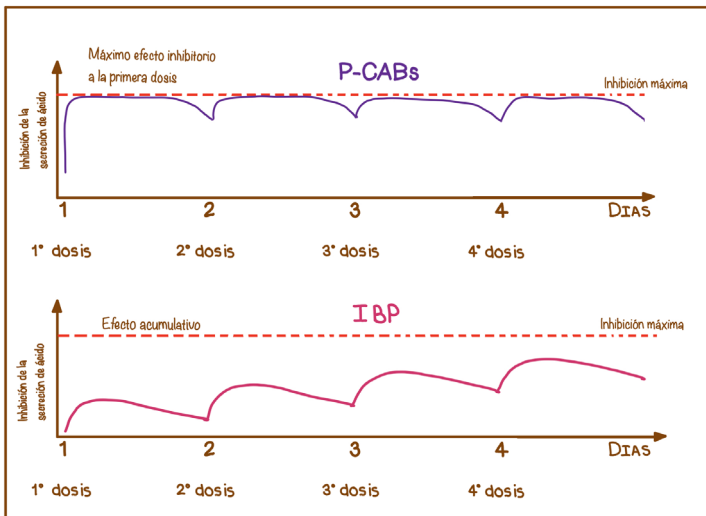
MECANISMO DE ACCIÓN

Las células parietales son las responsables de la secreción del ácido gástrico a la luz de la cámara gástrica. El proceso de activación de la célula

parietal involucra la expansión del canalículo de la célula y la fusión túbulo vesicular que contienen la bomba H⁺/K⁺-ATPasa. La bomba H⁺/K⁺-ATPasa transporta iones H⁺ del interior al de la célula al lumen gástrico y el K⁺ del lumen a la célula.¹⁰

Los IBP son moléculas ácido-lábiles que necesitan protección entérica, además de algunas otras especificaciones para lograr su absorción en el intestino delgado. Una vez absorbidas en la circulación, se concentra en el canalículo de las células parietales en su forma inactiva.¹⁰

Los IBP requieren su activación con H⁺ convirtiéndose en su forma activa (sulfonamida catiónica). La sulfonamida catiónica reacciona con grupos sulfhidrilos en residuos de cisteína^{8,13} y esta inhibe irreversiblemente la bomba H⁺/K⁺-ATPasa por medio de un enlace covalente (Imagen 1-2).¹¹ Los IBP requieren administración en ayuno ya que el efecto es dependiente de un ambiente ácido para transformarse en su forma activa. Los IBP tienen una media de 1-2 horas, pero la duración de su efecto es dependiente a la unión irreversible que tienen con la bomba de protones, por lo que su efecto dura hasta que nuevas bombas de protones se sintetizan, y eso es aproximadamente en 36 horas. Sin embargo, alrededor de $\frac{1}{3}$ a $\frac{1}{4}$ de bombas de protones permanecen inhibidas después de una sola dosis de IBP, es por eso por lo que se tiene que proporcionar una toma (cada 12 horas), ya que la segunda inhibirá las bombas de protones faltantes. Además, los IBP requieren múltiples dosis para alcanzar su efecto máximo y pueden necesitar de 3-5 días para alcanzar su mayor efecto potencializador (Gráfica 1).¹⁰



Gráfica 1 modificada: Comparación en el tiempo de la inhibición de ácido entre los IBP y los PCABs.¹²

Los IBP son metabolizados en el citocromo CYP2C19, con lo cual personas con polimorfismos genéticos en el CYP2C19 pueden llegar a metabolizar rápido o ultra rápido los IBP, por lo tanto, inactivarlos mucho antes de su vida media promedio. Los metabolizadores rápidos y ultra rápidos se encuentran más frecuentemente en personas no asiáticas (20%), comparadas con personas asiáticas (1.3-4%).¹⁰

En contraste con los IBP, los PCABs son moléculas ácido-estables que no requieren protección entérica ni un ambiente específico para su activación.¹⁰ Actúan inhibiendo reversiblemente la bomba H⁺/K⁺-ATPasa por medio de unión iónica competitiva del K⁺. (Imagen 1-2).¹¹ Esta unión reversible actúa en las células parietales activas e inactivas.¹⁰

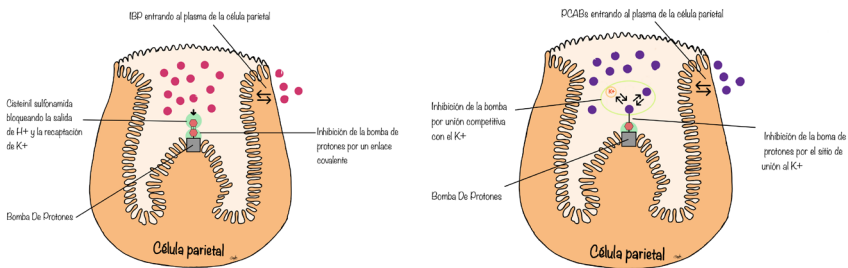


Imagen 1-2: Fisiopatología del mecanismo de acción en la célula parietal de los IBP y los PCABs.

Los PCABs son caracterizados por su habilidad de suprimir la secreción de ácido y mantener este efecto inhibitorio desde la primera dosis.¹¹ Tienen una vida media mucho mayor en suero comparada con los IBP, el vonoprazan tiene una vida media de casi 9 horas, siendo así mucho más sostenida la inhibición ácida. Los PCABs son metabolizados por el citocromo CYP3A4, por lo tanto, el vonoprazan ha demostrado tener un efecto ácido inhibitorio potente independiente de polimorfismo en el CYP2C19 y metabolizadores rápidos o ultra rápidos.¹⁰

Tabla 1. Inhibidores de la bomba de protones y bloqueadores de canales de potasio: Principales diferencias en el mecanismo de acción

IBP	PCABs
Requieren transformación para activarse (sulfonamida catiónica).	Actúan directamente en la bomba de protones (H ⁺ /K ⁺ -ATPasa).
Se concentra en la célula parietal (1,000 veces más que en el plasma).	Se ultra concentra en la célula parietal (100,000 veces más que en el plasma).
La sulfonamida catiónica se une a la H ⁺ /K ⁺ -ATPasa por un enlace covalente.	Los PCABs se unen competitivamente en el sitio de unión de K ⁺ dentro de la H ⁺ /K ⁺ -ATPasa.

Se une a la forma activa de la bomba de protones.	Se une a la forma activa e inactiva de la bomba de protones.
La unión es irreversible en la bomba de protones.	La unión es reversible en la bomba de protones.
El efecto máximo depende de la vida media (1-2 horas) del complejo Sulfonamida-enzima. Duración del efecto en general <24 horas.	El efecto máximo depende de la vida media del fármaco en el plasma. La vida media del Vonoprazan es de 9 horas.
El efecto máximo se alcanza con múltiples dosis, 3-5 días.	El efecto máximo se alcanza a la primera dosis.
Actividad antsecretora dependiente de ayuno.	Actividad secretora independiente del ayuno.
La farmacocinética se afecta por polimorfismos (metabolismo CYP2C19).	La farmacocinética no se afecta por polimorfismos genéticos (metabolismo CYP3A4).
Tabla: Principales diferencias en el mecanismo de acción. ^{10,12}	

Por medio de un enlace iónico los PCABs inhiben la bomba de protones y de forma competitiva ocupan el sitio de unión al K⁺ previniendo que la activación ácida dependiente de potasio se active. Esta nueva familia de medicamentos muestra un rápido y potente efecto antsecretor. Una característica importante que tienen los PCABs conforme a los IBP es que esta nueva clase de medicamentos, a pesar de que el mecanismo de acción es inhibir la bomba de protones por medio de unión competitiva al K⁺, todos dentro de esta familia de fármacos tienen una estructura y clase química diferente.

Algunos medicamentos no lograron salir al mercado, un ejemplo es el linaprazan (AZD0865), el cual falló en el tratamiento de úlcera péptica y enfermedad por reflujo gastroesofágico comparado con los IBP. Sobre el soraprazan (BY359) y CS526 (R105366) se mostró su eficiencia y seguridad hasta la fase II, pero ya no se publicó más información sobre ellos. (Tabla 2).

Los PCABs son medicamentos con bases débiles y la forma protonada de este tipo de fármacos inhiben la H⁺/K⁺-ATPasa. Se encontró que la potencia del linaprazan fue mayor cuando se expuso a vesículas con mayor fuerza de unión iónica en comparación con vesículas con fuerza de unión iónica débil. Esto sugiere que el medicamento se concentra mejor en un pH bajo y que actúa dentro de la luz gástrica. La pKa de esta nueva clase de fármacos varía mucho teniendo como ejemplo: 5.6 (SCH 28080), 6.1 (linaprazan) y 9.3 (vonoprazan). Como el pKa del vonoprazan es mayor (9.3), la mayoría de este es protonado, por lo tanto, incrementa su acción inhibitoria. Como las formas protonadas son menos propensas a cruzar la membrana que las moléculas no iónicas, estas formas protonadas de PCABs permanecen más tiempo y más concentradas en el canalículo

secretor de las células parietales en donde ejercen su efecto inhibitorio de la enzima H⁺/ K⁺ ATPasa.¹³

Tabla 2. Diferentes tipos de PCABs que existen actualmente en el mercado

PCABs	Clase química	Fase desarrollo	Compañía
PCABs cuyo desarrollo fue detenido			
Linaprazan (AZD0865)	Imidazopiridina	Detenida en fase III.	AstraZeneca
CS526 (R105266)	Pirrolpiridazina	Detenida en fase II.	Sankyo y Ube/Novartis.
Soraprazan (BY359)	Imidazonaftiridina	Detenida en fase II.	Altana
PCABs disponibles en el mercado			
Reveprazan (YH1885)	Pirimidina	Salida al mercado en Corea del Sur e India (actualmente descontinuada).	Yuhan
Vonoprazan (TAK-438)	Pirrol	Salida al mercado en Japón en 2015. Actualmente aprobada en USA (FDA) y Europa.	Takeda y Phanto
PCABs	Clase química	Fase desarrollo	Compañía
Tegoprazan (RQ-00000004)	Benzimidazol	Salida al mercado en Corea del Sur. Actualmente aprobado en México por COFEPRIS.	Raqualia
Fexuprazan (DWP14012)	Pirrol	Salida al mercado en China y Corea del Sur. Actualmente aprobado en México por COFEPRIS.	Daewoong
Keverprazan		Salida al mercado en China.	Jiangsu Carephar Pharmaceuticals
PCABs en estudio activo			
X842 (Linaprazan pro-drog)	Imidazopiridina	Terminó la fase II en 2023.	Cinclus Pharma
Tabla 2 modificada.13			

APLICACIONES CLÍNICAS

La clase PCAB, en constante evolución, incluye fexuprazan, keverprazan, revaprazan, tegoprazan y vonoprazan, con otros en desarrollo como

linaprazan y zastaprazan. Vonoprazan, el más estudiado, fue aprobado en 2015² para tratar enfermedades relacionadas con el ácido (Tabla 3).³ El tegoprazan fue aprobado en Corea del Sur en 2019. En mayo de 2022, la FDA aprobó regímenes de tratamiento para *Helicobacter pylori* que contienen vonoprazan, y se aceptó la presentación de vonoprazan para el tratamiento de la esofagitis erosiva (EE).³

Tabla 3. Indicaciones Terapéuticas

Indicaciones	Posibles Indicaciones en Estudio
<ul style="list-style-type: none"> • Esofagitis erosiva. • Enfermedad por reflujo no erosiva. • Erradicación de <i>Helicobacter pylori</i> • Tratamiento y profilaxis de la úlcera péptica. 	<ul style="list-style-type: none"> • Esofagitis eosinofílica. • Esófago de Barret. • Dispepsia no ulcerosa. • Sangrado gastrointestinal no varicoso. • Uso en embarazo o lactancia.

ESOFAGITIS EROSIVA

Los ensayos clínicos ahora han demostrado el predominio del vonoprazan sobre el lansoprazol para el tratamiento de la esofagitis erosiva, destacando particularmente la superioridad de vonoprazan en pacientes con esofagitis grave, lo que resultó en la aprobación de la FDA de vonoprazan para el tratamiento de la esofagitis erosiva.¹⁰

Otros PCABs también han demostrado no inferioridad a las formulaciones de IBP para la curación inicial de EE, incluido el tegoprazan en pacientes coreanos y el keverprazan en pacientes chinos.^{14,15} Los datos emergentes sugieren que los PCABs pueden ser más efectivos que los IBP para la curación de EE más avanzada o grave.

ENFERMEDAD POR REFLUJO NO EROSIVA

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) es común y se trata, principalmente, con IBP. Los PCABs han mostrado eficacia en la supresión ácida, especialmente, en pacientes con ERNE. Sin embargo, la evidencia de beneficios consistentes en todas las cohortes de ERNE es limitada. El tegoprazan y vonoprazan han demostrado mejora de la pirosis en ensayos clínicos, pero los resultados no son consistentes.³ Tal vez estos resultados se expliquen por la heterogeneidad de la ERNE, muchas veces en estos ensayos se incluyen pacientes con enfermedades funcionales (como el esófago hipersensible o la pirosis funcional), pacientes con mala respuesta a la supresión ácida.¹⁶ Las pautas de práctica de la Sociedad Japonesa

de Gastroenterología enfatizan la necesidad de más datos sobre el papel de los PCABs en el diagnóstico y tratamiento de la ERNE.

TERAPIA DE ERRADICACIÓN DE *HELICOBACTER PYLORI*

Los PCABs están siendo considerados como terapia de primera línea para la infección por *H. pylori*, especialmente, en casos de resistencia a los antibióticos. Estudios han demostrado que los regímenes basados en PCAB, como vonoprazan, tienen tasas más altas de erradicación de *H. pylori* que las terapias con inhibidores de la bomba de protones en terapias triples.¹⁷ Además, la combinación tegoprazan (tabla 4) 100 mg con amoxicilina y claritromicina, dos veces al día, durante 7 días, mantuvo el pH intragástrico en ≥ 6 durante ≥ 20 horas desde el primer día, lo que fue equivalente o mejor que cuando se combinaron los IBP.¹⁸ Estos hallazgos sugieren un papel potencialmente crucial de los PCABs en simplificar y mejorar el tratamiento de la infección por *H. pylori*.

Tabla 4. Tipos y dosis de bloqueadores competitivos de potasio

Tipo	Dosis	Vía
Vonoprazan	<ul style="list-style-type: none"> • Esofagitis erosiva: 20 mg una vez al día durante 8 semanas. • Esofagitis erosiva (mantenimiento): 10 mg una vez al día durante 6 meses. • Erradicación de <i>Helicobacter pylori</i>: -Terapia Triple: 20 mg cada 12 horas. Amoxicilina 1000 gr cada 12 hrs Claritromicina 500 mg cada 12 hrs Cada 12 horas por 14 días. -Terapia dual: 20 mg cada 12 horas. Amoxicilina 1000 mg 3 veces al día durante 14 días. 	Oral
Tegoprazan	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad por reflujo erosiva: 50 mg una vez al día durante 4 semanas. • Enfermedad por reflujo erosiva (mantenimiento): 25 mg una vez al día por 6 meses. • Enfermedad por reflujo no erosiva: 50 mg una vez al día por 4 semanas. • Úlcera gástrica: 50 o 100 mg una vez al día de 4 y hasta 8 semanas. • Adyuvante para la erradicación de <i>Helicobacter pylori</i>: 50 mg 2 veces al día durante 7 días como parte de la triple terapia (con amoxicilina y claritromicina) para la erradicación de <i>H. pylori</i>. 	Oral

Fexuprazan	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad por reflujo erosiva: 40 mg por vía oral una vez al día durante 4 semanas. • Esofagitis no tratada o con síntomas persistentes 40 mg por vía oral una vez al día durante 8 semanas. 	Oral
-------------------	--	------

ÚLCERA PÉPTICA

El uso de bloqueadores competitivos de potasio, como vonoprazan, ha despertado interés en el tratamiento de úlceras gástricas y duodenales. Estudios han demostrado la eficacia similar de vonoprazan y lansoprazol en la curación de úlceras, con tasas de curación del 93-94% para úlceras gástricas, y del 96-98%, para úlceras duodenales.¹⁹ Sin embargo, la respuesta puede variar según la etiología de la úlcera, siendo las tasas de curación más bajas en úlceras idiopáticas y relacionadas con antiinflamatorios no esteroideos, en comparación con úlceras asociadas a *Helicobacter pylori*. Se necesita más investigación para comprender mejor los beneficios de los PCABs en diferentes etiologías de úlceras y situaciones clínicas específicas, como la hemorragia gastrointestinal asociada a úlcera péptica.

PCABS VS IBPs

Los bloqueadores competitivos de potasio inhiben la producción de ácido gástrico de forma más potente al compararlos con los inhibidores de la bomba de protones.⁶ (Tabla 5).

A diferencia de los IBP, los PCABs son capaces de inhibir la bomba de protones sin la necesidad de activarse mediante un medio ácido, por lo que no se requiere de la ingesta de alimentos para alcanzar un mecanismo de acción óptimo. De esta forma, logran su efecto terapéutico máximo en la primera dosis, a diferencia de los IBP, que requieren de 3 a 5 días de administración repetida para lograr el mayor efecto antisecretor para el alivio sintomático al unirse competitiva⁴ y reversiblemente a las bombas de protones activadas de forma inmediata,⁵ con concentraciones mucho más altas en las células parietales, en comparación con los IBP. También poseen una vida media plasmática más prolongada. De esta forma, los PCABs alcanzan una mayor eficacia en la inhibición nocturna de la producción de ácido, además que, como se mencionó anteriormente, su concentración no se ve impactada por los polimorfismos del CYP2C19.⁶

Diversos estudios sobre la farmacodinamia de estos medicamentos han demostrado una mayor eficacia del vonoprazan, tegoprazan y keverprazan, en comparación con el lansoprazol en el mantenimiento de un pH intragástrico superior a 4 en un periodo de 24 horas.⁶ Asimismo, en un estudio transversal se encontró que dosis de 50, 100 y 200 mg de tegoprazan mantienen un pH mayor a 4 por una proporción de 24 horas, significativamente superior (58.55, 70.07 y 81.73%, respectivamente) a dexlansoprazol en su dosis habitual de 60 mg (60.55%), y esomeprazol de 40 mg (54.30%). También se observó que el tegoprazan alcanza una elevación significativa del pH a las 2 horas posteriores a su administración, mientras que los IBP lo logran a las 7 horas, con lo que se concluyó, además, el potencial terapéutico de tegoprazan para su administración a demanda, según la intensidad de los síntomas,⁵ pues muestra un inicio de acción relativamente más rápido que otros PCABs e IBP.⁷

Un metaanálisis demostró no inferioridad y similar tolerabilidad de los PCABs (vonoprazan, tegoprazan y keverprazan) al compararse con lansoprazol en la reparación tisular evidenciada por endoscopia, de úlceras gástricas y duodenales tras 4 a 8 semanas de tratamiento, así como en la prevención de úlceras asociadas al consumo de antiinflamatorios no esteroideos.⁶ Esto se refuerza con los hallazgos de otros autores que mencionan que las dosis de hasta 200 mg de tegoprazan son adecuadamente toleradas por sujetos hombres sanos, con un perfil de seguridad similar al de 60 mg de dexlansoprazol.⁵

Un estudio encontró que la supresión nocturna de la producción ácida ejercida por una dosis de 50 mg de tegoprazan y 20 mg de vonoprazan, es significativamente mayor que la alcanzada con 40 mg de esomeprazol, incluso, con una administración única.⁷

También se ha descrito que los bloqueadores competitivos de potasio son una opción prometedora como parte de los esquemas de erradicación de *Helicobacter pylori*, siendo más potente que los inhibidores de bomba de protones.¹⁷ Un metaanálisis reportó un índice de erradicación, con PCABs como terapia de primera línea, superior a la terapia con IBP (>90% vs <80%, respectivamente), lo que podría explicarse por su mayor potencia en la inhibición de producción ácida, que promueve un ambiente estable que preserva la efectividad de la acción de amoxicilina y claritromicina, cuya participación es crucial como parte del tratamiento de la infección por *H. pylori*. Es fundamental mencionar que los estudios comentados anteriormente muestran algunas limitaciones importantes; por ejemplo, que estos hallazgos han sido estadísticamente significativos, únicamente, en pacientes japoneses.⁸

Como en el caso de los IBP, el uso a largo plazo de los PCABs ha sido asociado con hipergastrinemia. Sin embargo, no se ha demostrado un impacto significativo en el estado de salud de los pacientes por este factor. Otros efectos adversos reportados son similares a los de los IBP, como la interferencia en la absorción de ciertos nutrientes y el riesgo incrementado de infecciones gastrointestinales al alterar la microbiota intestinal.⁴ En particular, se menciona que una de las reacciones adversas más comunes es la cefalea.⁵ Como se describe anteriormente, se ha encontrado que los perfiles de seguridad son similares entre estos grupos farmacológicos. Sin embargo, aún no hay evidencia extensa sobre el uso de los PCABs como terapias a largo plazo.

Tabla 5. Comparación de las ventajas y desventajas de los bloqueadores competitivos de potasio frente a los inhibidores de la bomba de protones⁸

Ventajas	Desventajas
Rápido inicio de acción.	Mayor costo.
Supresión de la producción ácida más prolongada, confiriendo mayor cobertura antiácida por la noche. ⁷	
Menor variabilidad entre individuos, pues su metabolismo es independiente del CYP2C19 y sus polimorfismos. ⁶	Menor disponibilidad para su uso extendido.
Mínima influencia de la dieta en su acción.	
Mayor potencial de erradicación de la infección por <i>H. pylori</i> (90% PCAB vs <80% IBP).	Falta de evidencia en múltiples grupos poblacionales.
Mayor potencia de supresión ácida (350 veces superior) ¹⁷	
Mayor vida plasmática media. ¹⁷	Menor evidencia de seguridad con su uso a largo plazo.
Máximo efecto desde la primera dosis. ⁴	

Recientemente se publicó una revisión sistemática y, *network meta-analysis* (NMA) en el *Journal of gastroenterology*, 2024, en donde por medio de diferentes bases de datos como PubMed, Medline y Cochrane, se compararon ensayos de control aleatorizados acerca de la eficacia de los PCABs vs IBP para esofagitis grado C/D de los Ángeles.

Aproximadamente, 10-30% de los pacientes con grado de esofagitis C/D de los Ángeles fallaron a la remisión endoscópica en 8 semanas con tratamiento a base de IBP, y 20-30% de ellos, reinciden o persisten con esofagitis a pesar del tratamiento con IBP.²⁰

En esta revisión se comparó principalmente el vonoprazan, ya que contaba con mayor énfasis en los estudios analizados. Como resultado se

obtuvo que con 20 mg de vonoprazan QD se reducía el riesgo absoluto de falla al tratamiento 11-21% cuando lo comparáramos con algún IBP en fase de tratamiento inicial de esofagitis grado C/D de los Ángeles. De acuerdo con el análisis de todos los medicamentos analizados (PCABs o IBP), el resultado SUCRA (puntaje que se utilizó para ranquear la seguridad del tratamiento), 20 mg de vonoprazan QD (SUCRA= 0.89) fue el mejor tratamiento para esofagitis grado C/D de los Ángeles, seguido de 20 mg de keverprazan QD (SUCRA= 0.87), 60 mg de dexlansoprazol QD (SUCRA= 0.66) y 40 mg de esomeprazol QD (SUCRA= 0.61). Los resultados de este análisis sugieren que la dosis de fase de tratamiento inicial de los IBP para esofagitis grado C/D de los Ángeles tiene que ser la dosis máxima para asegurar la cicatrización de la mucosa, y que 20 mg de vonoprazan QD es comparable o, incluso, mejor que IBP a dosis máximas en tratar esofagitis grado C/D de los Ángeles.²⁰

En la eficacia de la fase de mantenimiento, 30 mg de lansoprazol QD y 20 mg de vonoprazan QD, fueron ranqueados como el mejor tratamiento en mantenimiento de cicatrización a las 24 semanas.²⁰

Como conclusión del NMA, el vonoprazan muestra una considerable eficacia en tratamiento inicial y de mantenimiento en cicatrización de la esofagitis grado C/D de los Ángeles comparado con los IBP, además de presentar un mayor nivel de seguridad de moderado/corto plazo y largo plazo. Por lo que se refiere a otros PCABs, se necesitan más pruebas para garantizar sus ventajas.

CONSIDERACIONES ÉTICAS Y ECONÓMICAS

En la actualidad, la mayor parte de la investigación en lo referente a la eficacia, seguridad y tolerabilidad de los bloqueadores competitivos de potasio ha tomado lugar en población asiática, por lo que es crucial una evaluación que incluya diversos grupos demográficos.⁶ Además, el análisis de una proporción nada despreciable de los estudios se ha realizado en hombres, no en mujeres. Actualmente, el único PCAB disponible en nuestro país es el tegoprazan, que solo se comercializa bajo la modalidad de patente, y cuyo costo (según los portales electrónicos de distintas farmacias en México) para un tratamiento convencional de 50 mg cada 24 horas, por un mes, es sustancialmente mayor (\$1,400 pesos mexicanos, aproximadamente) que la terapia basada en inhibidores de bomba de protones convencionales genéricos (\$120 pesos mexicanos). Sin embargo, el costo del tratamiento con la patente de dexlansoprazol, de liberación prolongada, ronda los \$1,600 pesos mexicanos. Así pues,

resulta fundamental tomar en consideración estos factores al prescribir dichos fármacos, a fin de procurar el balance más beneficioso para los pacientes, en común acuerdo de ambas partes.

CONCLUSIONES

Los PCABs son moléculas novedosas para el tratamiento de las enfermedades relacionadas con el ácido, fueron diseñados para cubrir las necesidades no cubiertas de sus antecesores, los IBP. Se ha demostrado en la literatura su rapidez de acción para el alivio de esofagitis erosiva y existen datos que apoyan su uso en la variedad no erosiva de la enfermedad. Además de la rapidez de acción, su efecto farmacológico no es modificado por el metabolismo del paciente o por la hora de ingesta del fármaco, esto los convierte en moléculas atractivas para el clínico y el paciente por la facilidad de la ingesta. Debemos de estar pendientes de los datos sobre la seguridad a largo plazo, a pesar de que estas moléculas tienen estudios a 6 meses que demuestran su seguridad.

ABREVIATURAS

• **PCABs**: Bloqueadores competitivos de ácido competitivos de potasio • **H+/K+-AT**: Pasa Bomba de hidrogeno potasio dependiente de adenosín trifosfato • **IBP**: Inhibidor de la bomba de protones • **CYP**: Citocromo P450 • **ERGE**: Enfermedad por reflujo gastroesofágico • **ERNE**: Enfermedad por reflujo gastroesofágico no erosiva • **H2**: Receptores de histamina tipo 2 • **FDA**: Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration) • **pKa**: Constante de disociación ácida • **Bomba H/K**: Bomba hidrogeno /potasio • **Hp**: Helicobacter pylori • **K**: Potasio • **EE**: Esofagitis Erosiva

REFERENCIAS

1. Hunt RH, Scarpignato C. Potassium-Competitive Acid Blockers (P-CABs): Are They Finally Ready for Prime Time in Acid-Related Disease? *Clin Transl Gastroenterol* [Internet]. octubre de 2015 [citado el 25 de marzo de 2024];6(10):e119. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4816037/>
2. Garnock-Jones KP. Vonoprazan: first global approval. *Drugs* [Internet]. marzo de 2015;75(4):439–43. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s40265-015-0368-z>
3. Wong N, Reddy A, Patel A. Potassium-Competitive Acid Blockers: Present and Potential Utility in the Armamentarium for Acid Peptic Disorders. *Gastroenterol Hepatol* [Internet]. diciembre de 2022 [citado el 25 de marzo de 2024];18(12):693. Disponible en: <https://www.ncbi.>

nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9972603/

4. Shibli F, Kitayama Y, Fass R. Novel Therapies for Gastroesophageal Reflux Disease: Beyond Proton Pump Inhibitors. *Curr Gastroenterol Rep* [Internet]. el 17 de marzo de 2020 [citado el 25 de marzo de 2024];22(4):1–13. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11894-020-0753-y>
5. Han S, Choi HY, Kim YH, Choi S, Kim S, Nam JY, et al. Comparison of Pharmacodynamics between Tegoprazan and Dexlansoprazole Regarding Nocturnal Acid Breakthrough: A Randomized Crossover Study. *Gut Liver* [Internet]. el 15 de enero de 2023 [citado el 25 de marzo de 2024];17(1):92–9. Disponible en: <https://www.gutnliver.org/journal/view.html?doi=10.5009/gnl220050>
6. Dong Y, Xu H, Zhang Z, Zhou Z, Zhang Q. Comparative efficiency and safety of potassium competitive acid blockers versus Lansoprazole in peptic ulcer: a systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol* [Internet]. 2023;14:1304552. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2023.1304552>
7. Yang E, Kim S, Kim B, Kim B, Kim Y, Park SS, et al. Night-time gastric acid suppression by tegoprazan compared to vonoprazan or esomeprazole. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. julio de 2022;88(7):3288–96. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/bcp.15268>
8. Efficacy and safety of potassium-competitive acid blockers versus proton pump inhibitors as *Helicobacter pylori* eradication therapy: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Clinics* [Internet]. el 1 de enero de 2022 [citado el 25 de marzo de 2024];77:100058. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinsp.2022.100058>
9. Lee JW, Kim N, Nam RH, Yu JE, Son JH, Lee SM, et al. Efficacy of Tegoprazan for Improving the Susceptibility of Antimicrobial Agents against Antibiotic-Resistant *Helicobacter pylori*. *Gut Liver* [Internet]. el 15 de enero de 2021 [citado el 25 de marzo de 2024];15(1):53–60. Disponible en: <https://www.gutnliver.org/journal/view.html?doi=10.5009/gnl20247>
10. Huang KZ, Weber HC. Potassium-competitive acid blockers and acid-related disorders. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* [Internet]. el 15 de marzo de 2024; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/MED.0000000000000858>

11. Kubo K, Kimura N, Kato M. Potassium-competitive acid blocker-associated gastric mucosal lesions. *Clin Endosc* [Internet]. el 29 de febrero de 2024 [citado el 25 de marzo de 2024]; Disponible en: <http://www.e-ce.org/journal/view.php?doi=10.5946/ce.2023.279>
12. Scarpignato C, Hongo M, Wu JCY, Lottrup C, Lazarescu A, Stein E, et al. Pharmacologic treatment of GERD: Where we are now, and where are we going? *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. diciembre de 2020;1482(1):193–212. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/nyas.14473>
13. Leowattana W, Leowattana T. Potassium-competitive acid blockers and gastroesophageal reflux disease. *World J Gastroenterol* [Internet]. el 28 de julio de 2022;28(28):3608–19. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v28.i28.3608>
14. Chen S, Liu D, Chen H, Liao A, Li F, Liu C, et al. The efficacy and safety of keverprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, in treating erosive oesophagitis: a phase III, randomised, double-blind multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. junio de 2022 [citado el 25 de marzo de 2024];55(12). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35505467/>
15. Lee KJ, Son BK, Kim GH, Jung HK, Jung HY, Chung IK, et al. Randomised phase 3 trial: tegoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, vs. esomeprazole in patients with erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. abril de 2019 [citado el 25 de marzo de 2024];49(7). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30843245/>
16. Armstrong D. Potassium-Competitive Acid Blockers and Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterol Hepatol* [Internet]. mayo de 2023 [citado el 26 de marzo de 2024];19(5):295. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10548244/>
17. Shah A, Usman O, Zahra T, Chaudhari SS, Mulaka GSR, Masood R, et al. Efficacy and Safety of Potassium-Competitive Acid Blockers Versus Proton Pump Inhibitors as *Helicobacter pylori* Eradication Therapy: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Cureus* [Internet]. noviembre de 2023;15(11):e48465. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.48465>
18. Choi YJ, Lee YC, Kim JM, Kim JI, Moon JS, Lim YJ, et al. Triple Therapy-Based on Tegoprazan, a New Potassium-Competitive Acid Blocker,

for First-Line Treatment of *Helicobacter pylori* Infection: A Randomized, Double-Blind, Phase III, Clinical Trial. *Gut Liver* [Internet]. el 7 de julio de 2022 [citado el 26 de marzo de 2024];16(4):535. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9289827/>

19. Miwa H, Uedo N, Watari J, Mori Y, Sakurai Y, Takanami Y, et al. Randomised clinical trial: efficacy and safety of vonoprazan vs lansoprazole in patients with gastric or duodenal ulcers - results from two phase 3, non-inferiority randomised controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. enero de 2017 [citado el 26 de marzo de 2024];45(2). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27891632/>
20. Zhuang Q, Chen S, Zhou X, Jia X, Zhang M, Tan N, et al. Comparative Efficacy of P-CAB vs Proton Pump Inhibitors for Grade C/D Esophagitis: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Am J Gastroenterol* [Internet]. el 22 de marzo de 2024; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.14309/ajg.0000000000002714>

Capítulo 7

Uso Apropiado de Fármacos Antieméticos

Dr. Eduardo Cerda Contreras^A, Dr. Jordi Michel Fierro Fuentes^B

PUNTOS CLAVE

- La náusea se define como una sensación subjetiva y desagradable de vómito inminente, mientras que el vómito es la expulsión forzada del contenido gástrico a través de la boca.
- Diversos neurotransmisores, como la histamina, dopamina, serotonina, acetilcolina, neurocinina, cannabinoides y opioides, están implicados en los mecanismos de la náusea y el vómito. Los fármacos antieméticos se clasifican según el receptor predominante sobre el cual actúan, generalmente, como antagonistas, con excepción de los cannabinoides, que emplean agonistas.
- Los antagonistas de receptor 5HT₃, como el ondansetrón, son de los fármacos más potentes y utilizados como antieméticos. Son especialmente eficaces en el manejo del vómito y la náusea inducidos por quimioterapia y radiación, aunque no son efectivos para la cinetosis. Los efectos antieméticos persisten mucho después de que los fármacos desaparecen del sistema circulatorio.
- Los antieméticos pueden tener efectos secundarios, como estreñimiento, cefalea, fatiga y mareos en el caso del ondansetrón, y efectos extrapiramidales con la metoclopramida. Es crucial ajustar las dosis en pacientes con insuficiencia hepática y considerar las contraindicaciones específicas de cada grupo de fármacos para evitar complicaciones graves.

INTRODUCCIÓN

La náusea y el vómito son síntomas frecuentes con múltiples etiologías que pueden actuar como mecanismos protectores ante la ingestión de sustancias nocivas para el organismo, la náusea, como un estímulo aversivo preventivo (con capacidad de memoria y aprendizaje) y el vómito, para expulsar dichas sustancias ingeridas.¹ La náusea se define como la sensación subjetiva y desagradable de vómito inminente que puede, o no, ser acompañada de arqueo. El vómito se refiere a la expulsión forzada del contenido gástrico a través de la boca que consta de tres fases: pre expulsión (relajación gástrica y peristalsis reversa), arqueo (contracción de músculos abdominales, intercostales y diafragma) y expulsión (contracción de músculos abdominales y relajación del esfínter esofágico superior).

^AAdscrito a la Clínica de Gastroenterología del Hospital Médica Sur.

^BResidente de Medicina Interna del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga".

No deben confundirse, aunque suele ocurrir, con regurgitación y rumiación, los cuales son síntomas esofágicos consistentes en un flujo retrógrado y pasivo del contenido gástrico hasta la boca (reflujo). Tanto la náusea como el vómito están asociados con hiperactividad autonómica caracterizada por hipersalivación, disritmia cardíaca (taquicardia con la náusea, bradicardia con el arqueo y vómito) y urgencia para defecar, aunque no siempre se presentan juntas. En contraste, la regurgitación no se acompaña de esta hiperactividad autonómica y, típicamente, evidencia reflujo gastroesofágico, dismotilidad u obstrucción esofágica.¹⁻³

Como ya se mencionó, se considera que el vómito es un mecanismo de defensa contra la ingestión de sustancias o alimentos potencialmente tóxicos, pero, también, es el signo de un proceso patológico sistémico, que incluye infecciones, trastornos gastrointestinales orgánicos y funcionales (como el síndrome de vómito cíclico), enfermedades inflamatorias, trastornos neurológicos y vestibulares, enfermedades metabólicas, efectos adversos de medicamentos, estado posoperatorio, trastornos psiquiátricos e, incluso, condiciones fisiológicas como el embarazo, por lo que el tratamiento dependerá, en gran medida, de la causa. Los trastornos funcionales gastroduodenales de la clasificación ROMA IV, ahora llamados trastornos de la interacción cerebro-intestino, incluyen una categoría de trastornos de náusea y vómito con tres subcategorías: síndrome de náuseas y vómitos crónicos, síndrome de vómitos cíclicos y síndrome de hiperémesis por cannabinoides. La evaluación y diagnóstico de la etiología de la náusea y vómito escapan al objetivo de esta revisión, pero deberá realizarse en forma detallada y siguiendo los algoritmos recomendados.²⁻⁵

Aproximadamente, 50% de los adultos presentan, al menos, un episodio de náusea al año, y 30% refiere un episodio de vómito en el mismo periodo de tiempo, con predominio de mujeres sobre hombres, en el caso de la náusea. La respuesta emética está mediada por el sistema nervioso central (SNC) a nivel del bulbo raquídeo (centro del vómito) en el cuarto ventrículo, en donde los receptores quimio sensibles (zona gatillo quimiorreceptora, ZGQ) detectan la presencia de agentes eméticos en la sangre, enviando esta información a través del área postrema al núcleo del tracto solitario. Asimismo, el centro del vómito puede recibir información del intestino a través del nervio vago (vía periférica), así como otros estímulos por parte de la corteza cerebral (vómito anticipatorio) y el aparato vestibular (cinetosis).^{1,2,4}

Son múltiples los neurotransmisores que se ven implicados en estos mecanismos, entre ellos, la histamina (H1), dopamina (D2), serotonina (5HT3), acetilcolina (muscarínico M1), neurocinina (NK1), cannabinoides (CB1) y opioides. Los niveles anormales de algunas hormonas también se han asociado con náusea, incluyendo hormona de crecimiento, prolactina, vasopresina, ACTH,

cortisol y beta endorfinas.^{1,2,4} De esta forma, los fármacos para el manejo de la náusea y el vómito se dividen en agentes dirigidos a controlar estos síntomas (antieméticos) y, generalmente, actúan de manera central, y en agentes dirigidos a modular la motilidad gastrointestinal (procinéticos). Estos, a su vez, se clasifican según el receptor predominante sobre el cual actúan, usualmente, como antagonistas, excepto en el caso del receptor cannabinoide, donde se emplean agonistas. Los corticoesteroides y las benzodiazepinas también tienen efectos antieméticos. Evidentemente, parte importante del tratamiento será revertir o controlar, cuando sea posible, la causa de estos síntomas. Las tablas 1 y 2 muestran los diferentes grupos de antieméticos, así como las indicaciones propuestas del uso de los mismos, respectivamente.^{1-4,6} A continuación, se describen los principales grupos farmacológicos implementados como antieméticos.

Tabla 1. Clasificación de los Agentes Antieméticos

Antihistamínicos H1
Meclizina / Ciclizina Difenhidramina Prometazina Hidroxicina
Antagonistas dopaminérgicos (D2)
Clorpromazina (fenotiazina) Proclorperazina (fenotiazina) Metoclopramida (benzamida) Domperidona (benzamida) Haloperidol (butirofenona) Droperidol (butirofenona) Olanzapina (antipsicótico atípico)
Antagonistas de serotonina 5HT3
Ondansetrón Granisetron Dolasetron Palonosetrón
Anticolinérgicos
Escopolamina (hioscina)
Corticoesteroides
Dexametasona Metilprednisolona
Agonista del receptor cannabinoide
Dronabinol Nabilona
Antagonista del receptor de neurocinina (NK1)
Aprepitant
Benzodiazepinas
Lorazepam Alprazolam

Tabla 2. Indicaciones para Fármacos Antieméticos

Indicación	Opción terapéutica
Gastroenteritis	Antagonistas dopaminérgicos (D2) Metoclopramida Antagonistas de serotonina 5HT3
Vómito y náusea inducido por opioides	Antagonistas de serotonina 5HT3 Antagonistas dopaminérgicos (D2) Haloperidol / Droperidol
Vómito y náusea relacionado a migraña	Antagonistas dopaminérgicos (D2) Metoclopramida (en combinación)
Vómito y náusea de causa vestibular	Antihistamínicos Anticolinérgicos Antagonistas dopaminérgicos (D2)
Vómito y náusea inducido por quimioterapia	Antagonistas de serotonina 5HT3 Antagonista del receptor de neurocinina (NK1) Corticoesteroides (dexametasona) Antagonistas dopaminérgicos (D2) Olanzapina, haloperidol Benzodiacepinas (lorazepam)
Vómito y náusea inducido por radiación	Antagonistas de serotonina 5HT3 Corticoesteroides (dexametasona) Antagonistas dopaminérgicos (D2)
Vómito y náusea posoperatorio	Antagonistas dopaminérgicos (D2) Antagonistas de serotonina 5HT3 Antihistamínicos Corticoesteroides (dexametasona) Antagonista del receptor de neurocinina (NK1) Benzodiacepinas (lorazepam)

ANTAGONISTAS DE RECEPTOR 5HT3

Más del 90% de la serotonina total en el organismo se encuentra en el tubo digestivo. Las células enterocromafines, que son células especializadas, localizadas en la mucosa intestinal, producen la mayor parte de esta serotonina y, rápidamente, la liberan en respuesta a la estimulación química y mecánica (bolo alimenticio, fármacos antineoplásicos como cisplatino, toxinas microbianas, etc.). Esta serotonina, a su vez, estimula fibras aferentes vagales (a través de los receptores 5HT3) para iniciar el reflejo del vómito. Los antagonistas de este receptor son de los fármacos más potentes y usados como antieméticos: ondansetrón, dolasetrón, tropisetrón, granisetrón y palonosetrón (los primeros 4 de primera generación y el último de segunda generación) actúan bloqueando los receptores 5HT3, tanto de la ZGQ, como del tracto gastrointestinal. Su mayor utilidad es en el manejo del vómito y la náusea provocados por la quimioterapia, y en el tratamiento de la náusea secundaria a la radiación de la porción superior

del abdomen, aunque su efecto en la náusea sea menor que en el vómito. También son eficaces contra la hiperémesis gravídica y, en menor grado, en la náusea posoperatoria, pero no para la cinetosis.

En el caso de la náusea y vómito asociados a gastroparesia o trastornos funcionales digestivos, no han mostrado ser superiores a la metoclopramida. Los efectos antieméticos de estos fármacos persisten mucho después de que desaparecen del sistema circulatorio, lo que indica su interacción continua a nivel del receptor. Dichos componentes son absorbidos de manera eficaz en el tubo digestivo y metabolizados en el hígado a través de diversas isoenzimas como CYP1A2, CYP2D6, CYP3A y CYP3A4. Su excreción es a nivel renal. El ondansetrón tiene una vida media de 3-6 h, mientras que el palonosetrón, uno de los fármacos más nuevos, tiene una vida media más larga, de hasta 40 h.^{1,2}

El ondansetrón puede administrarse por vía oral o intravenosa. Las concentraciones plasmáticas máximas se producen, aproximadamente, 60-90 y 20-30 minutos después de la administración oral e intravenosa, respectivamente. Se une alrededor de 60% a las proteínas, con una biodisponibilidad cercana al 60% tras la administración oral. El metabolismo hepático se produce por hidroxilación y conjugación glucurónica, sin metabolitos activos. El aclaramiento del ondansetrón disminuye aproximadamente 30% en los ancianos. Las enfermedades hepáticas crónicas pueden afectar el metabolismo y eliminación del ondansetrón, por lo que su biodisponibilidad aumenta.^{6,7}

Los efectos adversos más frecuentes son estreñimiento, cefalea, fatiga y mareos. Se han asociado cambios electrocardiográficos menores (prolongación reversible del intervalo QT) sin relevancia clínica. El ondansetrón no tiene un perfil de seguridad establecido para su uso en el embarazo. Un estudio de cohortes retrospectivo estadounidense de casi 89,000 mujeres expuestas al ondansetrón, durante el primer trimestre del embarazo, mostró un aumento pequeño, aunque estadísticamente significativo en la formación de paladar hendido, pero no se informó de un aumento en la incidencia de defectos cardíacos congénitos. Debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave, siendo aconsejable ajustar la dosis.

La dosis diaria total de ondansetrón debe limitarse a 8 mg IV y 24 mg VO en adultos, y 0.15 mg/kg en niños o en pacientes con enfermedad hepática.^{1,2,4,5}

ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE DOPAMINA

La dopamina está presente en cantidades importantes en el tubo digestivo y tiene varios efectos inhibidores sobre la motilidad, ejerce un efecto supresor

sobre la liberación de dopamina por las motoneuronas mientéricas, esto mediado por los receptores dopaminérgicos D2, entre ellos la reducción de la presión del esfínter esofágico inferior, de la presión intragástrica y de la coordinación antro-duodenal. Dichos efectos se deben a que la dopamina suprime la liberación de acetilcolina por las motoneuronas mientéricas mediante la unión con los receptores dopaminérgicos D2. Por esta razón, los antagonistas del receptor de dopamina son eficaces como procinéticos y antieméticos, aliviando la náusea y el vómito. El fármaco más estudiado de este grupo es la metoclopramida, también se incluyen la domperidona, la proclorperazina y la clorpromazina. Por lo que los antagonistas del receptor de dopamina son eficaces como procinéticos, además de aliviar la náusea y el vómito, el fármaco más estudiado de este grupo es la metoclopramida y otros que incluyen domperidona, proclorperazina y clorpromazina. Generalmente, todos los agentes actúan a través del antagonismo del receptor D2, disminuyendo la liberación de neurotransmisores excitadores, pero con algunas propiedades únicas dependientes del subgrupo.¹

La metoclopramida es un antagonista de los receptores D2 y 5HT₃, y agonista 5HT₄, con efecto central y periférico, sensibiliza los receptores muscarínicos presentes en el músculo liso y ejerce un efecto antagónico del receptor de dopamina, de tal manera ejerce propiedades antieméticas y procinéticas. Se absorbe con rapidez después de su administración oral, iniciando su acción 30-60 minutos posterior a la toma, con una duración en su acción de 1-2 h. Su máxima utilidad radica en su capacidad para calmar la náusea y el vómito que a menudo acompañan a los síndromes de dismotilidad gastrointestinal, como la gastroparesia.^{1,3}

Los principales efectos secundarios de la metoclopramida son los efectos extrapiramidales, pudiéndose observar distonías o acatisia en la etapa aguda, sobre todo tras la administración intravenosa rápida, así como datos de parkinsonismo que pueden presentarse varias semanas después de comenzar el tratamiento. Dichos síntomas se observan entre 0.2-6% de los casos, suelen responder a los anticolinérgicos o antihistamínicos, y son reversibles cuando se suspende la metoclopramida. Sin embargo, la discinesia tardía suele presentarse con el tratamiento crónico (meses a años) y puede ser irreversible, su prevalencia se ha estimado <1%. Dichos efectos extrapiramidales suelen ser más frecuentes en niños y adultos mayores. Al igual que otros antagonistas de la dopamina, la metoclopramida puede causar galactorrea al bloquear el efecto inhibitorio de la dopamina sobre la liberación de prolactina, pero este efecto adverso es, relativamente, infrecuente en la práctica clínica.^{1,4}

La domperidona, en contraste con la metoclopramida, antagoniza predominantemente al receptor D2. Aunque no cruza fácilmente la barrera

hematoencefálica para producir efectos secundarios extrapiramidales, la domperidona ejerce efectos en las partes del SNC que no tienen esta barrera, tales como las que regulan el vómito, la temperatura y la liberación de prolactina. Algunos de los efectos adversos reportados son arritmias y galactorrea.¹

La proclorperazina y la clorpromazina son antieméticos fenotiazínicos de uso cada vez menos común, reconocibles como antipsicóticos de primera generación. Actúan, principalmente, antagonizando los receptores dopaminérgicos D2 y D3, junto con los receptores histaminérgicos H1 y H2, adrenérgicos y muscarínicos. Están indicados como coadyuvantes en el alivio de náusea y vómito inducidos por quimioterapia, migraña y posoperatorio. Su metabolismo es a nivel hepático para, posteriormente, ser excretados por las heces. Son múltiples los efectos adversos reportados, entre ellos, síntomas extrapiramidales, arritmias, galactorrea, xerostomía, mareo, somnolencia, hipotensión ortostática y leucopenia. Su uso debe ser limitado y revalorado en pacientes con insuficiencia hepática y renal.^{1,2,4,5}

La levomepromazina es otro agente fenotiazínico, antagonista de los receptores muscarínicos M1/M2, los receptores dopaminérgicos D1/D4 y el receptor histamínico H1. Sus propiedades neurolépticas y antieméticas le confieren un papel importante en el tratamiento de la náusea y el vómito en pacientes sometidos a cuidados paliativos, sobre todo por sus propiedades sedantes y ansiolíticas concomitantes. Al igual que con la proclorperazina, se sugiere manejar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática y administrar dosis iniciales más bajas en pacientes con insuficiencia renal.⁵

Las principales contraindicaciones de los antagonistas de dopamina son hipersensibilidad al fármaco, uso de medicamentos que prolongan el intervalo QT, que tengan efectos adversos neurológicos (fenotiazinas y butirofenonas), trastornos cardiovasculares graves (principalmente aquellos asociados a la conducción), obstrucción gastrointestinal, feocromocitoma y uso de hipnóticos a dosis altas.^{2,4,6}

ANTIHISTAMÍNICOS

Los antagonistas H1 de la histamina ejercen su acción sobre las vías aferentes vestibulares y el tronco encefálico, inhibiendo los receptores H1 y muscarínicos M1. Se utilizan, principalmente, para la cinetosis, la laberintitis y el vómito posoperatorio. La ciclizina, la hidroxicina, la prometazina y la difenhidramina son ejemplos de esta clase de fármacos.^{1,2} Se caracterizan por

su rápida absorción y distribución, atravesando la barrera hematoencefálica, provocando sedación. Algunos de los efectos adversos más reportados son la xerostomía, somnolencia, visión borrosa, taquicardia, midriasis y retención urinaria. Sus contraindicaciones son mínimas, evitándose en todos aquellos con hipersensibilidad al fármaco y uso concomitante de agentes sedantes.^{2,4}

ANTICOLINÉRGICOS

Los fármacos anticolinérgicos inhiben la proteína G acoplada a receptores muscarínicos en el área postrema y núcleos vestibulares, evitando así la liberación de acetilcolina. El fármaco de este grupo utilizado más a menudo es la escopolamina (hioscina). Su principal utilidad es la prevención y tratamiento de la cinetosis, aunque se ha demostrado que tiene alguna actividad contra la náusea y el vómito posoperatorios. En general, los anticolinérgicos no se utilizan en la náusea provocada por la quimioterapia antineoplásica. Algunos efectos adversos reportados son xerostomía, visión borrosa, taquicardia y retención urinaria.^{1,2}

ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE LA SUSTANCIA P (ANTAGONISTA DEL RECEPTOR NK1)

A principios de la década del año 2000, los antagonistas de la neurocinina (NK1) demostraron ser eficaces en el tratamiento del vómito inducido por quimioterapia, considerando que estos se componen de dos fases: aguda, que ocurre al cabo de 24 h posteriores a la quimioterapia y tardía, que se manifiesta 2-5 días posteriores a la quimioterapia, en los cuales los antagonistas del receptor 5HT₃ no son eficaces. El aprepitant es el principal fármaco de este grupo, habiendo demostrado efectos antieméticos en náusea y vómito, tanto en etapas tempranas como tardías, mejorando la eficacia de los esquemas habituales en pacientes que reciben múltiples ciclos de quimioterapia, por lo que está aprobado por la FDA para esta indicación, sobre todo en combinación con esteroides y antagonistas 5HT₃. La vida media del fármaco es de 9-13 h y se metaboliza a nivel hepático por la enzima CYP3A4, de manera que es importante ajustar otros sustratos de esta enzima como la dexametasona, metilprednisolona y warfarina. La dosis recomendada es de 125 mg por vía oral el primer día, seguido de 80 mg el segundo y tercer día. Los fármacos de nueva generación dentro de este grupo son el fosaprepitant y netupitant. Los efectos adversos reportados son cefalea, fatiga y estreñimiento, pero el principal inconveniente es su elevado costo.^{1,2,6-8}

CANNABINOIDES

El sistema endocannabinoide se encuentra ampliamente distribuido en el organismo de los mamíferos e interviene en múltiples vías metabólicas por medio de sus dos receptores principales CB1 y CB2. En estudios de experimentación animal con ratas se ha observado que algunos cannabinoides pueden inhibir el vómito mediante su unión a los receptores CB1 del núcleo del tracto solitario. Otros estudios muestran que los agonistas cannabinoides pueden inhibir la activación del receptor 5HT3 en neuronas ganglionares de ratas de experimentación. Los receptores de cannabinoides CB1 y CB2 están acoplados a proteínas G de tipo inhibitor, cuyas subunidades alfa inhiben a la adenilato ciclasa, lo que da lugar a un descenso de los niveles de adenosín monofosfato cíclico intracelular. Ambos fenómenos contribuyen a la reducción de la excitabilidad neuronal y supresión de la liberación de neurotransmisores. Además de su efecto en la náusea, mejoran el apetito.^{2,9}

El dronabinol es un cannabinoide que actúa como un agonista parcial de los receptores CB1 y CB2, el cual es absorbido rápidamente después de su administración oral, alcanzando sus concentraciones máximas en 2-4 h. Su utilidad clínica radica en la profilaxis antiemética de pacientes que reciben quimioterapia antineoplásica cuando no son eficaces otros fármacos, además, mejora el apetito y aumenta la grasa corporal. Algunos de los efectos adversos reportados más frecuentemente son taquicardia, vasodilatación, hipotensión e hiperemia conjuntival. Se ha observado la aparición de síndrome de abstinencia posterior a la suspensión súbita del dronabinol, consistente en irritabilidad, insomnio e inquietud.^{1,9}

La nabilona es un cannabinoide sintético que, del mismo modo que el dronabinol, ha mostrado utilidad como profiláctico en pacientes que reciben quimioterapia antineoplásica cuando no son eficaces otros fármacos antieméticos. Las principales contraindicaciones de este grupo son la hipersensibilidad a los componentes, uso de productos que contienen disulfiram o metronidazol, y se debe tener precaución en personas con antecedentes de trastorno por uso de sustancias.^{1,9}

GLUCOCORTICOIDES Y ANTIINFLAMATORIOS

Los glucocorticoides, como la dexametasona y metilprednisolona, son útiles en el manejo de la náusea en pacientes con neoplasias malignas diseminadas, ejerciendo su efecto al suprimir la inflamación peritumoral y la producción de prostaglandinas. También han mostrado eficacia equivalente a ondansetrón y droperidol en náusea posoperatoria. Su

mecanismo de acción no está completamente comprendido, se cree que actúan a través de varios mecanismos: a nivel central directo sobre el núcleo del tracto solitario; inhibiendo la liberación de neurotransmisores implicados en el vómito, como la serotonina y la sustancia P; modulando la respuesta inflamatoria; reduciendo la permeabilidad de la barrera hematoencefálica; regulando el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal; reduciendo el dolor y la necesidad de opioides. Además, pueden modular la respuesta inflamatoria y reducir la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, lo que contribuye a su efectividad en el control de la náusea y el vómito. La dexametasona se ha usado en combinación con otros fármacos y a diferentes dosis, dejándose las más altas para regímenes sin antagonistas NK1. Sus principales indicaciones son náusea y vómito inducidos por quimio y radioterapia, y también para pacientes con alto riesgo de náusea y vómito postoperatorio, generalmente en combinación con antagonistas 5HT3 y NK1 ^{1,2,6,8,11}

BENZODIACEPINAS

Las benzodiazepinas han sido empleadas como tratamiento complementario en náusea posoperatoria, también han mostrado reducir la náusea anticipatoria asociada con la quimioterapia. Se ha postulado que el mecanismo antiemético involucra a la dopamina en la ZGQ, aunado a sus propiedades sedantes, ansiolíticas y amnésicas, las cuales reducen el componente anticipatorio de la náusea. El régimen recomendado es lorazepam a dosis de 0.5-2 mg la noche anterior al tratamiento antitumoral y repetir la dosis 1-2 h antes de la administración del tratamiento.^{2,7}

ABREVIATURAS

• **5HT3**: Receptor de Serotonina Tipo 3 • **ACTH**: Hormona Adrenocorticotrópica • **CB1**: Receptor Cannabinoide Tipo 1 • **CB2**: Receptor Cannabinoide Tipo 2 • **CYP**: Citocromo P450 • **D2**: Receptor de Dopamina Tipo 2 • **H1**: Receptor de Histamina Tipo 1 • **M1**: Receptor Muscarínico Tipo 1 • **M2**: Receptor Muscarínico Tipo 2 • **NK1**: Receptor de Neurocinina Tipo 1 • **SNC**: Sistema Nervioso Central • **ZGQ**: Zona Gatillo Quimiorreceptora

REFERENCIAS

1. KA S, WK M. *CAPÍTULO 54. Motilidad Gastrointestinal y Flujo Del Agua, Vómito y Enfermedad Biliar y Pancreática. Goodman & Gilman: Las Bases Farmacológicas de La Terapéutica*. 14e. McGra. (LL B, BC K, eds.); 2022.
2. Singh P, Yoon SS, Kuo B. Nausea: A review of pathophysiology

and therapeutics. *Therap Adv Gastroenterol*. 2016;9(1):98-112. doi:10.1177/1756283X15618131

3. Quigley EMM, Hasler WL, Parkman HP. AGA technical review on nausea and vomiting. *Gastroenterology*. 2001;120(1):263-286. doi:10.1053/gast.2001.20516
4. Athavale A, Athavale T, Roberts DM. Antiemetic drugs: What to prescribe and when. *Aust Prescr*. 2020;43(2):49-56. doi:10.18773/ausprescr.2020.011
5. Stanghellini V, Chan FKL, Hasler WL, et al. Gastroduodenal disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1380-1392. doi:10.1053/j.gastro.2016.02.011
6. Dulay MS, Dulay JS. Antiemetics: Types, actions and uses. *Br J Hosp Med*. 2020;81(5):1-8. doi:10.12968/hmed.2020.0050
7. Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, et al. Antiemetics: ASCO guideline update. *J Clin Oncol*. 2020;38(24):2782-2797. doi:10.1200/JCO.20.01296
8. Majem M, de las Peñas R, Virizuela JA, et al. SEOM clinical guideline emesis (2021). *Clin Transl Oncol*. 2022;24(4):712-723. doi:10.1007/s12094-022-02802-1
9. White PF, Elvir-Lazo OL, Yumul R, Cruz Eng H. Management strategies for the treatment and prevention of postoperative/postdischarge nausea and vomiting: An updated review. *F1000Research*. 2020;9. doi:10.12688/f1000research.21832.1
10. Gómez-García DM, García-Perdomo HA. Cannabis medicinal: puntos críticos para su uso clínico. *Biomédica*. 2022;42(3):450-459. doi:10.7705/biomedica.6468

Capítulo 8

Antiespasmódicos: de la “A” a la “Z”

Dr. Octavio Gómez Escudero^A

PUNTOS CLAVE

- Los antiespasmódicos inhiben las contracciones musculares lisas, en su mayoría, mediante bloqueo de los canales de calcio.
- Algunos tienen mecanismos de acción mixto, con efecto sobre receptores de acetilcolina, hidroxitriptamina o colecistocinina.
- La evidencia demuestra que son fármacos útiles para el tratamiento a corto y mediano plazo del dolor asociado al SII.
- Algunos antiespasmódicos combinados con simeticona/dimeticona parecen ser útiles, también, para mejorar la distensión abdominal.
- Los efectos secundarios más comunes están relacionados a su efecto anticolinérgico.

DEFINICIÓN

Los antiespasmódicos, también llamados espasmolíticos, son un grupo de medicamentos que compiten con la acetilcolina en las terminaciones posganglionares parasimpáticas, inhibiendo la contracción del músculo liso, lo cual se traduce en disminución de dolor asociado a hipercontractilidad o espasmo intestinal.^{1,2}

CLASIFICACIÓN

Al ser un grupo heterogéneo de medicamentos, se divide en varios subgrupos de acuerdo con su estructura química y mecanismo de acción principal, aunque algunos pueden ser clasificados en más de una categoría, por compartir alguno de estos:²⁻¹¹

^AClínica de Gastroenterología y Motilidad Gastrointestinal, Hospital Ángeles Puebla, Puebla.

- Agentes relajadores directos de músculo liso: a este grupo pertenecen la mebeverina, trimebutina y derivados de la papaverina.
- Derivados anticolinérgicos de escopolamina: butilhioscina, hioscina, levsina, hiosciamina, dicitloverina (dicitlomina), bromuro de cimetropio, bromuro de propantelina, butilescopolamina.
- Derivados de aminas terciarias: se dividen en alcaloides naturales y/o semisintéticos (atropina), y sintéticos (trimebutina, mebeverina).
- Aminas cuaternarias derivadas de amonio: se dividen en derivados de alcaloides naturales (butilescopolamina) y sintéticos (bromuro de pinaverio, bromuro de otilonio, bromuro de prifinio).
- Calcioantagonistas: bromuro de pinaverio, citrato de alverina, fenoverina, rociverina, pirenzepina, y aceite de menta o menta piperita (que será abordado en el capítulo de terapias herbales).
- Derivados de fenol: Fluoroglucinol.
- Antimuscarínicos: cimetropio, pirenzepina, rociverina, trimebutina.
- No antimuscarínicos: citrato de alverina, drotaverina, mebeverina, bromuro de otilonio, bromuro de pinaverio, pargeverina.

MECANISMO DE ACCIÓN

Los agentes relajadores directos de músculo liso distienden la musculatura gastrointestinal al inhibir la entrada de sodio a través de los canales de este ion, previniendo la entrada de calcio, lo cual reduce el tono basal e impide la contracción intestinal y colónica. Los derivados de escopolamina son fármacos con acción anticolinérgica y antimuscarínica que bloquean, en forma parcial, el transporte de calcio a través de sus canales iónicos, por lo que, en forma similar a los calcioantagonistas, inhiben la contracción muscular y atenúan la frecuencia de espasmos. Los derivados de aminas terciarias sintéticas poseen acción espasmolítica ligada a la modulación de la corriente de calcio que afecta la contractilidad muscular, y comparten con las aminas terciarias naturales un efecto anticolinérgico. Los agentes derivados de aminas cuaternarias son calcioantagonistas y anticolinérgicos derivados de amonio, no atraviesan la barrera hemoencefálica y, de acuerdo con el subgrupo, pueden tener efecto sobre otros tipos de receptores a lo largo del tracto digestivo.

Los calcioantagonistas puros relajan las contracciones intestinales al prevenir la entrada de calcio en las células del músculo liso intestinal, particularmente, bloqueando los canales de calcio dependientes de voltaje de tipo L (*long-lasting* o de efecto prolongado), específicamente, a nivel de la subunidad α_1 . Algunos agentes pueden tener varios mecanismos de acción al actuar sobre uno o más receptores y presentar un efecto calcioantagonista, anticolinérgico, antimuscarínico, o sobre receptores de

hidroxitriptamina.²⁻¹² Para la mayoría de estas moléculas, el mecanismo exacto de acción no está completamente establecido, aunque se cree, en su mayoría, que tienen mecanismos de acción mixtos.^{4,5,14-17} El bromuro de otilonio es una amina cuaternaria derivada de amonio con efecto calcioantagonista sobre canales tipo L que previene las contracciones intestinales excesivas, pero también interfiere con respuestas muscarínicas debido a su efecto sobre receptores M1, M2, M4, M5 y receptores de taquininas NK-2, lo cual resulta en efectos, tanto motores, como sensoriales.^{11,17}

El bromuro de pinaverio es otra amina cuaternaria calcioantagonista con acción mayormente selectiva en el tracto gastrointestinal, que también inhibe el efecto contráctil de diversas hormonas y mediadores inflamatorios como colecistocinina, gastrina y sustancia P, por lo que puede tener efecto en órganos con músculo liso que expresen estos receptores.^{9,17} El citrato de alverina es un calcioantagonista que parece tener un mecanismo paradójico que, por un lado, aumenta la actividad espontánea en el músculo liso, pero, por otro, suprime la actividad evocada al inhibir los canales de calcio tipo L. También disminuye la sensibilidad de las proteínas contráctiles al flujo de calcio, al parecer, por un efecto independiente de calcio mediado por receptores 5-HT_{1A}.^{12,17} La mebeverina es un derivado beta-feniletilamínico de reserpina con efecto relativamente específico sobre células de músculo liso, tres veces más potente que la papaverina.¹⁷

El fluoroglucinol es un derivado de fenol con propiedades antiespasmódicas no específicas, aparentemente, con un efecto directo de inhibición de voltaje sobre los canales de calcio, aunque se ha sugerido que puede tener efectos moduladores sobre prostaglandinas y óxido nítrico.¹⁷ Un ejemplo interesante es el aceite de menta y su ingrediente activo: L-mentol. Es un relajante muscular que ejerce su efecto de forma similar a los anti-espasmódicos, al ser un calcioantagonista que posee, además, agonismo k-opioide y antagonismo serotoninérgico (5-HT₃). Además, activa el receptor TRP-M8, lo que ocasiona sensación de enfriamiento, por lo que la evidencia sugiere que puede alterar, tanto la sensibilidad, como la motilidad gastrointestinal. Hasta hace algunos años era considerada una terapia herbal alternativa, sin embargo, recientemente, ha sido incluido en varias de las revisiones sistemáticas junto con otros antiespasmódicos.^{4,13-18}

El racional del uso de antiespasmódicos en SII es la asociación de algunos subtipos de dolor abdominal con espasmos gastrointestinales y dismotilidad, aunque la mayoría de los estudios clínicos evalúan desenlaces con base en mejoría global o sintomática sobre uno o más síntomas, y no a alteraciones objetivas de un medicamento sobre la motilidad intestinal.¹⁵ La presencia de efectos secundarios de algunos de ellos está

relacionada, directamente, a su mecanismo de acción, así como al receptor sobre el que actúan.^{2-12, 17} Algunos de estos antiespasmódicos se han utilizado en combinación con simeticona/dimeticona. Este es un compuesto formado por la combinación de dimeticona (dimetilpolisiloxano) y dióxido de silicio, lo cual resulta en una sustancia tensoactiva antiespumosa que disminuye la coalescencia y tensión superficial de las burbujas mucogaseosas, evita su formación, y disminuye la presencia de gas intestinal.¹⁹ Esta combinación ha sido utilizada para mejorar los síntomas de dolor que se asocian también con la distensión abdominal.¹⁶

INDICACIONES Y EVIDENCIA CLÍNICA

Los antiespasmódicos están indicados en cualquier subtipo de SII cuando el dolor sea el síntoma predominante, y su utilidad es mayor cuando son empleados en corto o mediano plazo, ya que la mayoría pierde su efecto tras 12 a 16 semanas de uso continuo. Debido a los efectos anticolinérgicos de los antiespasmódicos, pueden inducir cambios en el hábito intestinal, particularmente, hacia el estreñimiento, por lo que podrían ser de mayor utilidad, tanto en los subgrupos SII-D, como SII-M. Sin embargo, los resultados de los metaanálisis sugieren que pueden ser de utilidad en cualquier subtipo de SII y se desconoce si el mecanismo de acción puede ser diferente de acuerdo con cada subgrupo.^{2,3,13-17, 20, 21}

La efectividad de la mayoría de los diferentes antiespasmódicos ha sido establecida, tanto en estudios abiertos, como doble ciego, controlados con placebo. Existe heterogeneidad entre estudios debido, mayormente, a diferentes criterios diagnósticos y desenlaces terapéuticos, además, no todos se encuentran disponibles ni aprobados en todos los países.^{16,20,21} Se han publicado varias revisiones sistemáticas y metaanálisis, la mayoría de ellas han evaluado el efecto de los antiespasmódicos como grupo, aunque algunas revisiones más recientes han reportado evidencia y números necesarios a tratar (NNT) con los antiespasmódicos evaluados en más de 2 estudios controlados.

Estudios Controlados de Antiespasmódicos Individuales

El bromuro de pinaverio es uno de los antiespasmódicos mejor evaluados, tanto solo, como combinado con dimeticona. Un estudio controlado evaluó los efectos terapéuticos durante un tratamiento de 4 semanas de duración y con seguimiento a 57 semanas, en el cual se evaluó como desenlace primario, la mejoría en el dolor y la consistencia fecal, como

desenlace secundario, la disminución en la frecuencia de ambos síntomas, y como desenlace terciario, la mejoría global de síntomas y la frecuencia de efectos adversos. En este trabajo el efecto terapéutico la combinación de pinaverio con simeticona fue superior a placebo, aunque el efecto terapéutico se observó dentro de las primeras 17 semanas, sin diferencias sintomáticas más allá de este tiempo.²² Otro trabajo comparó pinaverio con mebeverina en 91 pacientes con SII-D y reportó una mejoría global parecida entre grupos, al igual que cambios similares en la consistencia fecal.²³

Un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, evaluó la utilidad de la drotaverina en 180 pacientes con SII (Roma II) a 4 semanas y reportó una disminución significativa de la frecuencia de dolor en la semana 2, 3 y 4, así como un menor puntaje de dolor tras 4 semanas de tratamiento comparado con placebo.²⁴

El bromuro de otilonio ha sido evaluado en estudios por periodos mayores de 12 semanas, ha mostrado una mejoría significativa en la severidad de dolor y distensión, una menor frecuencia de episodios de dolor, alivio global de síntomas durante tratamientos hasta por 15 semanas, y mayor probabilidad de permanecer sin ellos después de 10 semanas de tratamiento.²⁵

Revisiones Sistemáticas y Metaanálisis, Antiespasmódicos en Conjunto

Se han publicado al menos 8 revisiones sistemáticas y metaanálisis que evalúan la utilidad de los antiespasmódicos en conjunto en el SII.^{14, 26-32} El primero de ellos fue publicado en 1994 por Poynard, analizó 26 estudios y observó una tasa de mejoría global y dolor de 62% y 64%, respectivamente, vs 35% y 45%, con placebo. Un problema con este análisis fue que incluyó, tanto estudios controlados, como no controlados.²⁶ Una revisión europea publicada posteriormente por Tack y cols. incluyó 18 estudios, la mayoría de calidad baja a intermedia de acuerdo con el puntaje de Jadad de calidad metodológica. Los estudios, en su mayoría, tuvieron metodología heterogénea, sin estandarización de criterios diagnósticos y con números reducidos de pacientes. La revisión incluyó 11 estudios aleatorizados que compararon, principalmente, una molécula contra otra (cimetropio, otilonio, prifinio, mebeverina, alverina, trimebutina, pirenzepina, rociverina), y en solo 4 de los trabajos, compararon un fármaco contra placebo. Los antiespasmódicos que mostraron mejoría significativa tanto de dolor y distensión abdominal sobre placebo en este análisis fueron: pinaverio, otilonio, cimetropio, trimebutina, rociverina y mebeverina. Sin embargo, los autores de la revisión asignaron un nivel de evidencia grado II, debido

a la heterogeneidad entre estudios, y sin un sustento suficiente para concluir una mejoría global sintomática en el SII.²⁷ Otra revisión, la primera publicada por Ford, en 2008, incluyó 22 estudios que evaluaron, al menos, una semana de tratamiento activo con 12 diferentes antiespasmódicos, los cuales fueron superiores a placebo para mejoría sintomática global (61% vs 44%, $p < 0.001$), encontrando evidencia consistente de eficacia con bromuro de otilonio (4 estudios), cimetropio (3 estudios), hioscina (3 estudios) y pinaverio (3 estudios) con un riesgo relativo de persistencia de síntomas de 0.55 (0.31-0.97), 0.38 (0.20-0.71), 0.63 (0.51-0.78) y 0.47 (0.63-0.67), respectivamente. El número necesario por tratar (NNT) global fue 5 (IC 95% 4-9) y de acuerdo con cada antiespasmódico: 4.5 (otilonio); 3.0 (cimetropio); 3.5 (hioscina) y 3.0 (pinaverio). No se observó diferencia estadística vs placebo con otros antiespasmódicos.²⁸

Un metaanálisis de Cochrane con 29 estudios y 2,333 pacientes reportó superioridad de los antiespasmódicos como grupo para alivio de dolor abdominal y global de síntomas ($p < 0.001$), y mejoría del puntaje de síntomas ($p < 0.01$), con una ganancia terapéutica de 12% sobre placebo (58% vs 46%), un NNT de 7 (dolor), 5 (mejoría global) y 3 (mejoría en puntaje sintomático), respectivamente.²⁹ Un metaanálisis mexicano incluyó 23 estudios y 2,585 pacientes demostró que los antiespasmódicos eran superiores a placebo, tanto en mejoría global (OR 1.55, IC 95% 1.33-1.83), como en dolor (OR 1.52, IC 95% 1.28-1.80) y, tanto el otilonio, como la combinación de alverina con simeticona, se asociaron en forma significativa a mejoría global, mientras que el pinaverio se asoció a disminución de distensión.³⁰ Otra revisión de 12 estudios aleatorios, doble ciego, controlados con placebo reportó en el subanálisis una mejoría de desenlaces particulares con antiespasmódicos específicos: bromuro de otilonio (reducción de problemas defecatorios y alivio global), bromuro de pinaverio (reducción de molestia para evacuar), y citrato de alverina combinado con simeticona (disminución de distensión abdominal).³¹

Una actualización y metaanálisis incluida en la monografía del *American College of Gastroenterology* (ACG), con 3 estudios adicionales al metaanálisis previo de Ford incluyó 26 trabajos, 13 antiespasmódicos y 2,811 pacientes.¹⁵ El riesgo de persistencia de síntomas en general fue 0.65 (0.56-0.76) y el NNT fue 5 (4-8) con heterogeneidad significativa entre estudios y una gráfica de túnel asimétrica. El efecto individual de cada antiespasmódico en este estudio mostró el beneficio con otilonio (5 estudios controlados, $n=791$, RR=0.70, IC 0.54-0.90, NNT 5 (4-11)), bromuro de pinaverio (4 RCT, $n=615$, riesgo de persistencia de síntomas (Sx) 0.56 (0.38-0.82), NNT 4 (3-6)), bromuro de hioscina (3 RCT, $n=426$, riesgo persistencia (Sx) 0.63 (0.51-0.78), NNT 3 (2-25)), bromuro de cimetropio (3 RCT, $n=158$, riesgo persistencia (Sx) 0.38 (0.20-0.71), NNT 3 (2-12.5)),

drotaverina (2 RCT, n=150, riesgo persistencia (Sx) 0.31, 0.19-0.50, NNT 2 (2-39)), y dicyclomina (1 estudio, n=97, riesgo de persistencia (Sx) 0.65, 0.45-0.95, NNT 4 (2-25)).

En esta revisión sistemática el resto de los antiespasmódicos (mebeverina, trimebutina, pirenzepina, alverina, rociverina, prifinio y propinox) no alcanzaron significancia estadística.¹⁵ Finalmente, un metaanálisis de red publicado hace 3 años calificó en segundo lugar a los antiespasmódicos como grupo por debajo de los neuromoduladores tricíclicos, en términos de mejoría de dolor entre 4-12 semanas. Sin embargo, el análisis de sensibilidad reveló que el subgrupo de antiespasmódicos no antimuscarínicos, en el que incluyeron alverina, drotaverina, mebeverina, otilonio, pinaverio y pargeverina, fue superior a los neuromoduladores, mientras que los antimuscarínicos (cimetropio, pirenzepina, rociverina, y trimebutina) no fueron mejor que el placebo.³²

Revisiones Sistemáticas y Metaanálisis, Antiespasmódicos Individuales:

Una revisión sistemática y metaanálisis de 8 estudios aleatorizados de bromuro de pinaverio mostró un efecto benéfico, y mejoría sintomática global significativa sobre placebo con una desviación media estándar (SMD) de 0.64 (0.45-0.82, $p < 0.0001$) y un RR de 1.75 (1.26-2.43, $p < 0.0008$), así como un NNT de 4.³³ Una revisión similar de 8 estudios aleatorizados de mebeverina y controlados con placebo (n=555) que incluyó pacientes con todos los subgrupos de SII reportó un riesgo relativo de mejoría clínica de 1.13 y de dolor de 1.33, aunque los intervalos de confianza cruzaron la unidad, por lo que la mejoría no alcanzó significancia estadística.³⁴ En forma global, los antiespasmódicos son medicamentos efectivos para el control de dolor, con evidencia a corto y mediano plazo, y con una alta tasa de satisfacción y mejoría en calidad de vida.³⁵

Antiespasmódicos Combinados con Simeticona/Dimeticona

Hasta el momento, tres antiespasmódicos combinados con dimeticona/simeticona han sido evaluados formalmente en SII en estudios controlados:

- Bromuro de pinaverio/simeticona: esta combinación fue evaluada en un estudio con 285 pacientes con SII (Roma III) en el cual el medicamento fue superior a placebo en mejoría de dolor y distensión, así como en consistencia de las heces en los subgrupos de SII de

estreñimiento y mixto. La combinación parece ser superior al anti-espasmódico solo para el control de distensión abdominal.³⁶

- Citrato de alverina/simeticona: un trabajo con 412 pacientes con SII (Roma III) reportó superioridad a placebo tras 4 semanas de tratamiento para alivio global, control de dolor y distensión abdominal.³⁷ El uso de la combinación a demanda fue superior al uso de antiespasmódicos convencionales solos en términos de calidad de vida a 6 meses.³⁸ El NNT para mejoría global es 8, y para control de dolor, 11.
- Trimebutina/simeticona/alfa D-galactosidasa: La alfa D-galactosidasa es una enzima derivada del hongo *Aspergillus niger* que hidroliza tres carbohidratos complejos (rafinosa, estaquiosa y verbascosa) en monosacáridos (glucosa, galactosa y fructosa), lo cual permite su mejor absorción en intestino delgado y evita su fermentación en el colon por bacterias productoras de gas, lo cual puede asociarse a distensión y flatulencia. Un estudio con 31 pacientes con SII (Roma III) comparó el efecto de la administración de galactosidasa sola en el desarrollo de síntomas y producción de hidrógeno mediante prueba de aliento tras una dieta baja en FODMAP por 3 días y una alta en galactooligosacáridos (GOS). Se observó que la dieta alta en GOS se asociaba a un aumento significativo en síntomas, los cuales disminuían tras la administración de la enzima.³⁹ En México se comercializa la combinación de galactosidasa, simeticona y trimebutina. El efecto de esta combinación fue analizado en controles sanos y pacientes con distensión funcional sometidos a una dieta alta en FODMAP, y mostró ser superior a placebo para el control de síntomas postprandiales, incluyendo dolor y distensión abdominal,⁴⁰ sin embargo, no hay estudios de esta combinación en SII.

EVENTOS ADVERSOS

En el primer metaanálisis de Ford, los efectos secundarios más comunes fueron resequedad de boca, mareo y visión borrosa, con un número necesario para dañar (NNH) de 17.5.²⁸ En el último metaanálisis y monografía, 17 estudios reportaron eventos adversos, que al agrupar los datos reportaron una incidencia significativamente mayor con antiespasmódicos vs placebo (RR=1.60, IC 95% 1.15-2.21), con un NNH de 22 (12-200), siendo los efectos más comunes los relacionados con su efecto anticolinérgico (resequedad de boca, mareo, visión borrosa), sin efectos adversos mayores.¹⁵ El resto de efectos secundarios derivan de estudios fase II y de la información para prescripción individual de cada medicamento. Llama la atención, particularmente, el caso de la fenoverina con la que se ha reportado un aumento de riesgo de miopatías y rhabdomiolisis, síntomas extrapiramidales, hipotensión ortostática, deterioro visual, y fotosensibilidad. La butilhioscina puede asociarse a taquicardia transitoria.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

- Bromuro de pinaverio: no se han reportado.
- Citrato de alverina: no se han reportado.
- Bromuro de otilonio: disminución de efecto de fenotiazinas y paracetamol, aumento de efecto de nitrofurantoína y aumento de efecto anticolinérgico con antidepresivos tricíclicos y amantadina.
- Trimebutina: no se han reportado.
- Mebeverina: no se han reportado.
- Fenoverina: aumento de efecto de fenotiacinas, antidepresivos tricíclicos, antiarrítmicos, antihistamínicos y disminución efecto de anticonvulsivantes.
- Drotaverina: levodopa y otros antiparkinsonianos.
- Dicyclomina/Dicloverina: interacciones similares a fenoverina, hioscina/butilhioscina.
- Hioscina/Butilhioscina: interacciones similares a fenoverina y dicyclomina/dicloverina.
- Simeticona/dimeticona: disminuye la eficacia de la levotiroxina.

DISPONIBILIDAD EN MÉXICO Y POSOLOGÍA

- Bromuro de pinaverio (con o sin dimeticona*: 100 mg/300 mg) una cápsula 30 minutos antes del desayuno y la cena.
- Citrato de alverina (con simeticona*: 60 mg/300 mg) una cápsula 30 minutos antes de alimentos.
- Bromuro de otilonio de 40 mg 30 minutos antes de c/u de los alimentos.
- Trimebutina (200 mg, sola, combinada con 75 mg de simeticona, o combinada con 75 mg de simeticona y 45 mg de galactosidasa una cápsula 30 minutos antes de los alimentos).
- Mebeverina de 200 mg una cápsula 30 minutos antes de c/u de los alimentos.
- Fenoverina de 200 mg una cápsula 30 minutos antes del desayuno y la cena.
- Drotaverina de 40 mg una tableta 30 minutos antes de c/u de los alimentos.
- Dicyclomina/Dicloverina de 10 mg una o dos cápsulas 30 minutos antes de c/u de los alimentos.
- Hioscina/Butilhioscina de 10 mg una tableta cada 6-8 h por periodos menores a 7 días.

La evidencia conjunta de estos metaanálisis muestra el beneficio de los antiespasmódicos a corto y mediano plazo para el control de dolor abdominal, así como para la mejoría global y en puntajes de

síntomas. La disponibilidad de agentes específicos varía entre países y continentes, así como la aprobación para su uso. Debido a que la mayoría de los desenlaces de eficacia no cumplen con los criterios de la *Food and Drug Administration* y la *Drug Administration of the European Medicines Agency*, la mayoría de estos agentes no están disponibles en Estados Unidos o en varios países de Europa. La Asociación Mexicana de Gastroenterología (AMG), en su último consenso sobre SII, les ha asignado un nivel de evidencia y fuerza de la recomendación A1 fuerte a favor de la intervención,¹⁶ nivel que se mantiene para la presente revisión. En breve saldrá publicada una guía de buena práctica en SII con una revisión de estas recomendaciones. La monografía del ACG sugiere que ciertos antiespasmódicos (otilonio, pinaverio, hioscina, cimetropio, drotaverina y dicitlomina) son efectivos para mejoría sintomática global, al igual que el aceite de menta.¹⁵ La Guía Canadiense ha emitido una sugerencia a favor de la dicitlomina, hioscina y pinaverio, además del aceite de menta.⁴¹ Una guía conjunta de diferentes asociaciones italianas también recomienda su uso.⁴²

La duración del tratamiento con antiespasmódicos en tratamiento de prueba es de 3 a 4 semanas, y como tratamiento formal es de 8 a 12 semanas, aunque la evidencia sugiere que algunos (*v.gr.* otilonio) pueden ser efectivos hasta por 15 semanas.

ABREVIATURAS

• **SII**: Síndrome de Intestino Irritable • **SII-D**: Síndrome de Intestino Irritable con Diarrea • **SII-M**: Síndrome de Intestino Irritable Mixto • **FODMAP**: Oligosacáridos, Fructanos, Disacáridos, Monosacáridos y Polioles

REFERENCIAS

1. Ford AC, Talley NF. Irritable bowel syndrome. *BMJ* 2012;345: e5836 doi: 10.1136/bmj. e5836
2. Remes-Troche JM, Gómez-Escudero O, Nogueira-de Rojas JR, et al. Tratamiento farmacológico del síndrome de intestino irritable: revisión técnica. *Rev Gastroenterol Mex* 2010; 75:42-66
3. Gómez-Escudero O. Tratamiento farmacológico de pacientes con síndrome de intestino irritable. *Medicina Int Mex* 2017;33(Supl 1): S41-S66
4. Camilleri M, Boeckstaens G. Dietary and pharmacological treatment of abdominal pain in IBS. *Gut* 2017; 66:966-7

5. Brenner D, Lacy BE. Antispasmodics for Chronic Abdominal Pain: Analysis of North American Treatment Options. *Am J Gastroenterol* 2021; 116:1587-600
6. Tobin G, Giglio D, Lundgren O. Muscarinic receptor subtypes in the alimentary tract. *J Physiol Pharmacol* 2009; 60:3-21
7. Centoze V, Imbimbo BP, Campanozzi F, *et al.* Oral cimetropium bromide, a new antimuscarinic drug, for long-term treatment of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 1988; 83:1262-6
8. Evangelista S. Quaternary ammonium derivatives as spasmolytics for irritable bowel syndrome. *Curr Pharmacol Des* 2004; 10:3561-
9. Christen MO. Piaverium bromide: a calcium antagonist with selectivity for the gastrointestinal tract. *Today Ther Trends* 1995; 13:47-62
10. Tobin G, Giglio D, Lundgren O. Muscarinic receptor subtypes in the alimentary tract. *J Physiol Pharmacol* 2009; 60:3-21
11. Evangelista S, Traini C, Vannucchi MG. Otilonium bromide: a drug with a complex mechanism of action. *Curr Pharm Des* 2018; 24:1772-9
12. Hayase M, Hashitani H, Suzuki K, *et al.* Evolving mechanisms of action of alverine citrate on phasic smooth muscles. *Br J Pharmacol* 2007; 152:1228-38
13. Black CJ, Ford AC. Best management of irritable bowel syndrome. *Front Gastroenterol* 2021; 12:303-15
14. Halland M, Talley NJ. New treatments for IBS. *J Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10:13-23
15. Ford AC, Moayyedi P, Chey WD., *et al.* American College of Gastroenterology Monograph on Management of Irritable Bowel Syndrome. *Am J Gastroenterol* 2018; 113:1-18
16. Carmona-Sánchez R, Icaza-Chávez ME, Bielsa-Fernández MV, *et al.* Consenso mexicano sobre el síndrome de intestino irritable. *Rev Gastroenterol Mex* 2016; 81:149-67
17. Annaházi A, Róka R, Rosztóczy A, Wittmann T. Role of antispasmodics in the treatment of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2014; 20:6031-43

18. Khanna R, MacDonald JK, Levesque BG. Peppermint oil for the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48 505-12
19. Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME. Handbook of pharmaceutical excipients. 6th Ed. Pharmaceutical Press, London UK 2009: pp 619-20
20. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for Industry: Irritable bowel syndrome –Clinical evaluation of drugs for treatment. May 2012. <http://www.fda.gov/download/Drugs/Guidances/UCM205269.pdf>
21. Moayyedi P, Mearin F, Azpiroz F, *et al.* irritable bowel syndrome diagnosis and management: a simplified algorithm for clinical practice. *UEG Journal* 2017; 5:773-88
22. Zheng L, Lu W, Xiao Q, *et al.* Assessing the post-treatment therapeutic effect of pinaverium in irritable bowel syndrome: a randomized controlled trial. *Sci Rep* 2021; 11:13894
23. Lu CL, Chen CY, Chang FY, *et al.* Effect of a calcium channel blocker and antispasmodic in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15:925-30
24. Rai RR, Dwivedi M, Kumar N. Efficacy and safety of drotaverine hydrochloride in irritable bowel syndrome: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Saudi J Gastroenterol* 2014; 20:378-82
25. Clavé P, Acalovachi M, Triantafilidis JK, *et al.* Randomised clinical trial: otilonium bromide improves frequency of abdominal pain, severity of distention and time to relapse in patients with irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34:432-42
26. Poynard T, Naveau S, Mory B, Chapur JC. Meta-analysis of smooth-muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 1994; 8:499-510
27. Tack J, Fried M, Houghton LA, *et al.* Systematic review: the efficacy of treatments for irritable bowel syndrome – a European perspective. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24:183-205
28. Ford AC, Talley NJ, Spiegel BMR, *et al.* Effect of fiber, antispasmodics, and peppermint oil in irritable bowel syndrome: systematic review

and meta- analysis. *BMJ* 2008; 337:1388-92

29. Ruepert L, Quartero AO, de Wit NJ, *et al.* Bulking agents, antispasmodics and antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;10:CD003460
30. Martínez-Vázquez MA, Vázquez-Elizondo G, González-González JA, *et al.* Effect of antispasmodic agents, alone or in combination, in the treatment of Irritable Bowel Syndrome: systematic review and meta-analysis. *Rev Gastroenterol Mex.* 2012; 77: 82-90.
31. Annaházi A, Róka R, Rosztóczy A, Wittmann T. Role of antispasmodics in the treatment of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol.* 2014; 20:6031-43.
32. Black CJ, Yuan Y, Sellinger CP, *et al.* Efficacy of soluble fibre, antispasmodic drugs, and gut-brain neuromodulators in irritable bowel syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5:117-131
33. Bor S, Lehert P, Chalbaud A, Tack J. Efficacy of pinaverium bromide in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Gastroenterol* 2021; 14:1-12
34. Darvish-Damavandi M, Nikfar S, Abdollahi M. A systematic review of efficacy and tolerability of mebeverine in irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2010; 16:547-53
35. Rangan V, Ballou S, Shin A, *et al.* Use of treatments for irritable bowel syndrome and patient satisfaction, based on IBS in America survey. *Gastroenterology* 2020; 158:786-8
36. Schmulson MJ, Chiu-Ugalde J, Sáez-Ríos A, *et al.* Efficacy of the combination of pinaverium bromide 100 mg plus simethicone 300 mg in abdominal pain and bloating in irritable bowel syndrome: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Gastroenterol* 2020;54: e30-9
37. Wittmann T, Paradowski L, Ducrotté P, *et al.* Clinical trial: the efficacy of alverine citrate/simethicone combination on abdominal pain/discomfort in irritable bowel syndrome – A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31:615-24
38. Ducrotté P, Grimaud JC, Dapoigny M, *et al.* On-demand treatment with alverine citrate/simethicone compared with standard treatments

for irritable bowel syndrome: results of a randomized pragmatic study. *Int J Clin Pract* 2014; 68:245-54

39. Tuck CJ, Taylor KM, Gibson PR, *et al.* Increasing symptoms in irritable bowel symptoms with ingestion of galacto-oligosaccharides are mitigated by α -Galactosidase treatment. *Am J Gastroenterol* 2018; 113:124-34
40. Aja-Cadena M, Violante-Hernández GA, Salgado-Alvarez GA, *et al.* Effect of the administration of a combination of trimebutine + simethicone + μ -galactosidase over gas production related symptoms in patients with functional abdominal bloating (FAB) under a high FODMAP diet. *Gastroenterology* 2022; S32: Abstract 170
41. Moayyedi P, Andrews C, MacQueen G, *et al.* Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice for the Management of Irritable Bowel Syndrome (IBS): *J Can Assoc Gastroenterol* 2019;2:6-29
42. Barbara G, Cremon C, Bellini M, *et al.* Italian guidelines for the management of irritable bowel syndrome. Joint Consensus from Italian Societies of: Gastroenterology and Endoscopy (SIGE), Neurogastroenterology and Motility (SINGEM); Hospital Gastroenterologists and Endoscopists (AIGO), Digestive Endoscopy (SED), General Medicine (SIMG), Gastroenterology, Hepatology and Pediatric Nutrition (SIGENP); and Pediatrics (SIP). *Dig Liver Dis* 2023; 55:187-207

Capítulo 9

Antidiarreicos. Prescripción Basada en la Evidencia

Dra. Mercedes Amieva Balmori^A, Dra. Génesis Patricia Martínez Pérez^B

PUNTOS CLAVE

- La diarrea es una enfermedad muy frecuente que afecta a la población a nivel mundial.
- Existen diferentes tratamientos basados en su mecanismo de acción, los disponibles en nuestro país son modificadores de la motilidad intestinal, antagonistas del receptor 5-HT₃, antisecretores, inhibidores de las encefalinas, sales de bismuto y secuestradores de sales biliares.
- Conocer los diferentes tratamientos y mecanismos de acción nos dará mejores pautas para un adecuado tratamiento.

La diarrea es una de las enfermedades más comunes a nivel mundial, siendo el resultado de la interrupción en el equilibrio entre los procesos de absorción y secreción de agua dentro del intestino. Aunque la mayoría de los casos suelen resolverse sin necesidad de intervención, en determinadas circunstancias se hace indispensable recurrir a tratamientos sintomáticos mediante el uso de antidiarreicos. A continuación, describiremos algunos de estos agentes terapéuticos, detallando su papel en el manejo de los síntomas asociados con la diarrea aguda.

MECANISMO DE LOS ANTIDIARREICOS

El manejo efectivo de la diarrea requiere la aplicación de una diversidad de fármacos antidiarreicos, los cuales se clasifican de acuerdo a su principal mecanismo de acción. Estas clasificaciones comprenden los inhibidores del tránsito intestinal, los antisecretores y los antidiarreicos intraluminales. (Tabla 1). Cada clase de fármacos ofrece un enfoque particular para mitigar los síntomas y restablecer la función intestinal comprometida. (Tabla 2).

^AInstituto de Investigaciones Médico-biológicas de la Universidad Veracruzana.

^BLaboratorio de Fisiología Digestiva y Motilidad Gastrointestinal.

Modificadores de Motilidad Intestinal

Opiáceos

La amplia distribución de receptores opioides a lo largo del tracto gastrointestinal confiere a estos fármacos la capacidad de inhibir la liberación de neurotransmisores asociados con la regulación de la motilidad intestinal. Esta inhibición resulta en un retardo del tránsito intestinal, facilitando así la absorción de agua y electrolitos, lo que conlleva a un aumento en la consistencia de las heces. Entre los principales agentes antimotilidad empleados para el tratamiento de la diarrea aguda, destacan la loperamida y el difenoxilato.

La loperamida, un opioide de baja intensidad y agonista del receptor μ , se absorbe en el tracto gastrointestinal y se metaboliza en el hígado a través del citocromo P450, posteriormente, se conjuga y elimina a través de la bilis, lo que resulta en una circulación sistémica mínima. Su mecanismo de acción se centra en los receptores μ presentes en el plexo mientérico de la capa muscular longitudinal, lo que conlleva a la inhibición de la secreción de la mucosa y la reducción de la motilidad intestinal. Además, modifica el transporte intestinal de agua y electrolitos, estimulando la absorción.

Está indicada para el control y alivio sintomático de la diarrea aguda inespecífica, como la diarrea del viajero, y de la diarrea crónica asociada al síndrome de intestino irritable. Su uso está contraindicado en niños menores de dos años, pacientes con colitis ulcerosa aguda, disentería y diarrea asociada a infección bacteriana.

Puede conllevar efectos adversos que deben ser considerados; entre los más comunes se encuentran: boca seca, íleo, náusea, mareo, estreñimiento, flatulencia, cólico abdominal y retención urinaria. En casos poco comunes, se han descrito niveles plasmáticos elevados de loperamida que pueden ocasionar efectos adversos graves, como cardiotoxicidad, manifestada por la prolongación del intervalo QT, el ensanchamiento del intervalo QRS y, en casos extremos, arritmias cardíacas severas. Además de estos efectos, puede inducir síntomas propios de los opioides, como euforia, analgesia, miosis y depresión respiratoria.

Entre las interacciones medicamentosas, se ha reportado que el uso concomitante de loperamida con analgésicos opioides puede provocar estreñimiento severo. Además, puede potenciar los efectos de fármacos anticolinérgicos e inhibidores del peristaltismo intestinal.

El difenoxilato es un análogo opioide de la meperidina que actúa como agonista de los receptores μ , cuyo metabolito activo es la difenoxina. A

dosis terapéuticas ejerce principalmente efectos antimotilidad en el tracto gastrointestinal, reduciendo la frecuencia y la intensidad de las deposiciones. No obstante, a dosis superiores a 40 mg diarios, puede inducir efectos sistémicos típicos de los opioides, incluyendo euforia y sedación.

Indicado para el tratamiento de la diarrea aguda no infecciosa, este medicamento es eficaz en casos de síndrome de intestino irritable con predominio de diarrea, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn que no han respondido a otros tratamientos. También se emplea comúnmente para el manejo a corto plazo de la diarrea del viajero.

Es importante destacar que el difenoxilato suele formularse con atropina a una dosis fija de 0.025 mg para disuadir su abuso potencial en dosis elevadas. Sin embargo, es necesario tener en cuenta que la atropina no contribuye a la acción antidiarreica y puede generar efectos secundarios adversos, como sequedad bucal, visión borrosa y taquicardia.

Debido a sus potenciales efectos adversos en el sistema nervioso central (SNC), se recomienda utilizar este medicamento con cautela en pacientes que estén tomando otros agentes que afecten la actividad del SNC, tales como barbitúricos, benzodiacepinas, antipsicóticos, antihistamínicos o inhibidores de la monoaminoxidasa. En México, el difenoxilato fue retirado del mercado debido a su potencial de abuso y sus efectos adversos.

Antagonista de Receptor 5-HT₃

La serotonina desempeña un papel fundamental como neurotransmisor en la regulación del peristaltismo intestinal. Uno de los desencadenantes clave del reflejo peristáltico es la activación del receptor 5-HT₃ presente en los nervios aferentes del sistema nervioso entérico. Los fármacos antagonistas de este receptor, como el alosetrón, se emplean en el tratamiento del síndrome del intestino irritable con predominio de diarrea en mujeres que presentan refractariedad al tratamiento convencional. Esta clase de medicamentos se caracterizan por reducir, tanto el dolor abdominal, como la frecuencia de las deposiciones, síntomas característicos de dicho síndrome.

Sin embargo, es importante tener en cuenta los posibles efectos adversos asociados con el uso del alosetrón, entre estos se incluyen el estreñimiento severo y la colitis isquémica, esta última, con una baja incidencia observada en 1.03 casos por cada 1,000 pacientes al año.

El uso concomitante de alosetrón con fluvoxamina está contraindicado debido a que la fluvoxamina aumenta los niveles plasmáticos de

alosestrón al inhibir su metabolismo. Además, se debe tener precaución al administrar alosestrón junto con fármacos como ketoconazol, amiodarona, cimetidina, ciprofloxacina, claritromicina e itraconazol. Cabe mencionar que, en la actualidad, el alosestrón no está disponible en México.

Antisecretores

Análogos de Somatostatina

Dentro de los análogos de la somatostatina, destaca la octreótida como el más relevante. Sus efectos clínicos primordiales se centran en la inhibición de la secreción intestinal inducida por tumores neuroendocrinos, tumores carcinoides y gastrinomas. Además, estudios prospectivos sugieren su eficacia en el tratamiento de diarreas asociadas al SIDA, quimioterapia, radioterapia, gastrectomía y síndrome de intestino corto.

La octreótida ejerce su acción principal al estimular la absorción de líquidos y electrolitos en el tracto gastrointestinal, lo que resulta en la inhibición de la diarrea y la restauración del equilibrio hidroelectrolítico. Esta acción conlleva a una prolongación del tránsito intestinal. Tiene una semivida de aproximadamente 90 minutos, con un efecto terapéutico de alrededor de 12 horas. Se administra por vía subcutánea o intravenosa en bolo.

Entre sus efectos adversos se incluyen reacciones locales en el sitio de inyección y trastornos gastrointestinales, tales como anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, esteatorrea, dolor abdominal y flatulencia. Afortunadamente, estos efectos suelen desaparecer con el tiempo.

Cabe mencionar que la octreótida incrementa la biodisponibilidad de la bromocriptina hasta en un 40%. Sin embargo, reduce significativamente las concentraciones plasmáticas de ciclosporina, lo que podría resultar en una inmunosupresión insuficiente. Además, es fundamental tener precaución al coadministrar octreótida con fármacos antidiabéticos, debido al riesgo de interacciones adversas que puedan comprometer el control glucémico.

Inhibidor de encefalinas

El racecadotril, también conocido como acetorfán, es un inhibidor de la encefalina, que actúa impidiendo la degradación de los opioides endógenos, como las encefalinas, en el intestino. Este mecanismo de acción reduce la hipersecreción de agua y electrolitos en la luz intestinal, lo que resulta en una disminución de la diarrea sin afectar la motilidad intestinal.

Además de su efecto antidiarreico, el racecadotril ha demostrado tener propiedades antiinflamatorias y antioxidantes, lo que contribuye a su eficacia en el tratamiento de la diarrea.

Se ha demostrado la eficacia del racecadotril en la reducción del peso de las deposiciones diarreicas, así como en la disminución del número y duración de las deposiciones por día. Se ha observado que alrededor del 50% de los pacientes responden favorablemente al tratamiento en las primeras 24 horas y este porcentaje aumenta 75% en las siguientes 48 horas.

Diversos estudios aleatorizados han demostrado que el racecadotril es más eficaz que la loperamida para reducir la duración de la diarrea y mejorar la consistencia de las heces en pacientes adultos con diarrea aguda. Además, se ha documentado que tiene menos efectos adversos, incluyendo una menor incidencia de estreñimiento asociado al tratamiento en comparación con la loperamida.

Además, el racecadotril se caracteriza por su perfil de seguridad favorable y no se han descrito interacciones con otros medicamentos.

Bismuto

El subsalicilato de bismuto se distingue por sus propiedades antimicrobianas y antisecretoras, desempeñando un rol crucial en el manejo terapéutico de la diarrea. Su mecanismo de acción principal incluye la reducción de la síntesis de prostaglandinas a través de la inhibición de la ciclooxigenasa. Las prostaglandinas son mediadores que inducen inflamación y aumentan la motilidad intestinal; por lo tanto, su inhibición resulta en una reducción de estos efectos adversos. Además, el subsalicilato de bismuto promueve la reabsorción de líquidos, sodio y cloruro en el intestino, lo que contribuye significativamente a la disminución de la pérdida de líquidos. Asimismo, logra la inhibición de las secreciones intestinales, mejorando la consistencia de las heces.

Este compuesto también posee la capacidad de neutralizar las toxinas producidas por *Escherichia coli* enterotoxigénica. Este efecto no solo reduce la frecuencia de las deposiciones, sino que también proporciona un alivio sintomático de las náuseas y el dolor abdominal, ofreciendo un manejo integral de los síntomas asociados con la diarrea.

Además de su uso en el tratamiento de la diarrea aguda, el subsalicilato de bismuto puede considerarse para la prevención de la diarrea del

viajero, ya que ofrece una tasa de protección del 60-65% contra esta afección, siendo recomendado durante las dos primeras semanas del viaje. Diversos estudios refieren que el uso de bismuto disminuye el riesgo de usar antibióticos en las diarreas infecciosas en comparación con placebo.

Entre las desventajas del subsalicilato de bismuto se encuentran las grandes y frecuentes dosis requeridas para su efectividad, así como la posibilidad de experimentar efectos adversos como ennegrecimiento de la lengua, heces negras, toxicidad por salicilatos, síndrome de Reye y tinnitus.

Está contraindicado en pacientes con úlcera gástrica o hemofilia. Disminuye la eficacia de los anticoagulantes y los hipoglucemiantes orales, además de interferir con la acción de los uricosúricos en el tratamiento de la gota.

Zinc

La deficiencia crónica de zinc ha sido asociada con un mayor riesgo de diarrea, dado que esta deficiencia puede resultar en una reducción de la absorción de agua y electrolitos en el intestino, lo que perpetúa y agrava el estado diarreico. Además, durante los episodios de diarrea, se incrementan las pérdidas fecales de zinc, lo que puede exacerbar aún más la deficiencia de este mineral. Hasta el momento, los estudios que han investigado esta relación se han centrado principalmente en la población pediátrica.

Intraluminales

Secuestradores de Ácidos Biliares

Se ha propuesto la hipótesis de que la unión a la resina de los ácidos biliares intraluminales o a las toxinas bacterianas podría mitigar la diarrea. El interés en la malabsorción de ácidos biliares como posible etiología de la diarrea idiopática crónica ha suscitado un renovado interés en los secuestradores de ácidos biliares como tratamiento para esta condición.

La colestiramina, una resina de intercambio iónico, ha demostrado su eficacia en la reducción de la diarrea en pacientes con malabsorción de sales biliares, como aquellos que han sido sometidos a colecistectomía, en casos de colitis colagenosa y en diarreas asociadas a antibióticos. Además, se ha observado que la colestiramina puede ser beneficiosa

en el manejo de la diarrea crónica en pacientes con incontinencia fecal cuando se administra a una dosis de 4 g al día.

Aunque la colestiramina es eficaz, es esencial tener en cuenta sus posibles efectos adversos, los cuales pueden ser difíciles de tolerar y ocasionar el fracaso del tratamiento. Entre estos efectos se encuentran náuseas, flatulencias, distensión y dolor abdominal, estreñimiento e impacción fecal.

La colestiramina afecta la absorción intestinal de diversos fármacos, entre ellos warfarina, tetraciclina, furosemida, penicilina G, hidroclorotiazida, propranolol, digoxina, levotiroxina y estatinas, así como de vitaminas, como la vitamina K y la vitamina A. Para mitigar esta interacción, se recomienda administrar la colestiramina una hora antes o cuatro horas después de las comidas.

Fármacos Absorbentes

Los fármacos absorbentes como el caolín, la pectina y el carbón vegetal tienen un efecto sobre la forma de las heces, pero no en la cantidad y duración de las evacuaciones, por lo que no se recomiendan.

Tabla 1. Clasificación de los Antidiarreicos

Modificadores de tránsito intestinal
Opiáceos <ul style="list-style-type: none"> • Loperamida • Eluxadolina Difenoxilato <ul style="list-style-type: none"> • Antagonista de receptor 5-HT3 • Alosetrón
Antisecretores
Análogos de somatostatina <ul style="list-style-type: none"> • Octreótida • Lantreótida Inhibidor de encefalinas <ul style="list-style-type: none"> • Racecadotril Bismuto Zinc
Intraluminales
Secuestradores de ácidos biliares <ul style="list-style-type: none"> • Colestiramina • Colestipol Absorbentes

Tabla 2. Posología de Antidiarreicos

Fármaco	Dosis	Administración	Presentación	Comentario
Loperamida	Inicial 4 mg, seguido de 2 mg cada 4-6 horas Dosis máxima 16 mg/día	Oral	Tabletas 2 mg	Se puede administrar por máximo 48 horas.
Difenoxilato	2.5-5 mg cada 6 horas Dosis máxima 20 mg/día	Oral	Tabletas	En México no se encuentra disponible.
Racecadotril	100 mg, 3 veces al día antes de las comidas. Máximo por 7 días	Oral	Cápsulas 100 mg Granulado 10 mg y 30 mg	La presentación en granulado se emplea principalmente en niños y lactantes.
Alosetrón	0.5 mg cada 12 horas. Si en 4 semanas no se controla aumentar 1 mg/2 veces al día.	Oral	Tabletas	En México no se encuentra disponible.
Octreótida	50 a 200 µg, 2-3 veces al día. Dosis máxima 750 µg/día	Inyectable (subcutánea/intramuscular)	Inyectable Solución 0.2 mg / ml Suspensión 10 mg, 20 mg, 30 mg	Tras la mejoría del síntoma, puede reducirse a la dosis mínima.
Subsalicilato de Bismuto	2 tabletas cada 3 horas 30 ml cada 30 a 60 min Máximo 8 dosis en 24 horas	Oral	Tabletas masticables 262 mg Suspensión 1.75 g/ml	Profilaxis para diarrea del viajero: 2 tabletas cuatro veces/día durante primeras 2 semanas de viaje.
Colestiramina	4 gr de 3-4 veces al día Dosis máxima 24 g/día	Oral	Polvo 4 g	Debe diluirse en agua y nunca ingerirse como polvo seco debido al riesgo de efectos adversos.

Mg: miligramos, µg: microgramos, ml: mililitros g: gramos.

ABREVIATURAS

• SNC: Sistema Nervioso Central • Antagonista del receptor 5 HT3: Receptor Tipo Histamina Tipo 3

REFERENCIAS

1. Valerie N, Nicholas P. Diarrhea. In: *StatPearls Treasure Island*. Published online January 2024.
2. Whyte LA, Jenkins HR. Pathophysiology of diarrhoea. *Paediatr Child Health*. 2012;22(10):443-447. doi:10.1016/J.PAED.2012.05.006
3. Osugi Y, Ishiguro K, Kobayashi D. Association Between Antidiarrheal Drug Prescription and Return Visits Among Adult Patients With Acute Diarrhea. *Cureus*. 2021;13(10). doi:10.7759/CUREUS.18807
4. Fantry GT. Fármacos usados en el tratamiento de enfermedades gastrointestinales. In: Vanderah TW, ed. *Katzung. Farmacología Básica y Clínica, 16e*. McGraw Hill Education; 2024. ISBN 978-1-266-13992-5
5. Farthing MJG. Antisecretory drugs for diarrheal disease. *Dig Dis*. 2006;24(1-2):47-58. doi:10.1159/000090308
6. Schiller LR. Antidiarrheal Drug Therapy. *Curr Gastroenterol Rep*. 2017;19(5). doi:10.1007/S11894-017-0557-X
7. Benedí J. Antidiarreicos. *Farmacia Profesional*. 2005;19(5):58-63. Accessed March 30, 2024.
8. PLM. Información Para Prescribir. Disponible en: <https://www.medicamentosplm.com>
9. COFEPRIS: Listado actualizado de medicamentos de referencia 2024/01. Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/917171/LMR_2024-01_actualizaci_n_16_mayo_2024.pdf
10. Riddle MS, Dupont HL, Connor BA. ACG clinical guideline: Diagnosis, treatment, and prevention of acute diarrheal infections in adults. *American Journal of Gastroenterology*. 2016;111(5):602-622. doi:10.1038/AJG.2016.126
11. Nidhi S, Rosalee N, Cynthia Santos. Loperamide. In: *StatPearls [Internet] Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*. Published online January 2024.

12. Lääveri T, Sterne J, Rombo L, Kantele A. Systematic review of loperamide: No proof of antibiotics being superior to loperamide in treatment of mild/moderate travellers' diarrhoea. *Travel Med Infect Dis.* 2016;14:299-312. doi:10.1016/j.tmaid.2016.06.006
13. Regnard C, Twycross R, Mihalyo M, Wilcock A. Loperamide. *J Pain Symptom Manage.* 2011;42(2):319-323. doi:10.1016/j.jpainsym-man.2011.06.001
14. Wu PE, Juurlink DN. Clinical Review: Loperamide Toxicity. *Ann Emerg Med.* 2017;70(2):245-252. doi:10.1016/j.annemergmed.2017.04.008
15. Chan LN, Parrish CR, DiBaise JK. Short Bowel Syndrome in Adults-Part 4 B A Guide to Front Line Drugs Used in the Treatment of Short Bowel Syndrome. *Pract Gastroenterol.* 2015;34(3).
16. Jain M, Wylie WP. Diphenoxylate and Atropine. *StatPearls.* Published online May 1, 2024. Accessed July 3, 2024. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559300/>
17. Lembo A, Sultan S, Chang L, Heidelbaugh JJ, Smalley W, Verne GN. AGA Clinical Practice Guideline on the Pharmacological Management of Irritable Bowel Syndrome With Diarrhea. *Gastroenterology.* 2022;163(1):137-151. doi:10.1053/J.GASTRO.2022.04.017
18. Butt I, Kasmin F. Alosetron. *StatPearls.* Published online December 5, 2022. Accessed July 1, 2024. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553080/>
19. Hilal-Dandan R, Brunton LL. Motilidad gastrointestinal y flujo de agua; vómito; enfermedad biliar y pancreática. In: *Goodman & Gilman. Manual de Farmacología y Terapéutica, 2e.* McGraw-Hill Education; 2015. ISBN: 978-607-15-1215-4
20. Carranza RR. *Vademécum Académico de Medicamentos.* 6e. McGraw-Hill Education; 2015. ISBN: 978-607-02-4172-7
21. Murphy E, Prommer EE, Mihalyo M, Wilcock A. Octreotide. *J Pain Symptom Manage.* 2010;40(1):142-148. doi:10.1016/J.JPAINSYM-MAN.2010.05.002
22. Matheson AJ, Noble S. Racecadotril. *Drugs.* 2000;59(4):829-835. doi:10.2165/00003495-200059040-00010/METRICS

23. Wang HH, Shieh MJ, Liao KF. A blind, randomized comparison of racecadotril and loperamide for stopping acute diarrhea in adults. *World J Gastroenterol*. 2005;11(10):1540-1543. doi:10.3748/wjg.v11.i10.1540
24. Roy P, Deb N. Racecadotril versus loperamide for the treatment of acute diarrhoea. *The Egyptian Journal of Internal Medicine* 2023 35:1. 2023;35(1):1-2. doi:10.1186/S43162-023-00217-0
25. Leung AKC, Leung AAM, Wong AHC, Hon KL. Travelers' Diarrhea: A Clinical Review. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*. 2019;13(1):38-48. doi:10.2174/1872213X13666190514105054
26. Budisak P, Patel P, Abbas M. Bismuth Subsalicylate. *Papich Handbook of Veterinary Drugs*. Published online April 21, 2024:85-86. doi:10.1016/b978-0-323-70957-6.00050-9
27. Giddings SL, Stevens AM, Leung DT. Traveler's Diarrhea. *Medical Clinics of North America*. 2016;100(2):317-330. doi:10.1016/J.MCNA.2015.08.017
28. Brum JM, Gibb RD, Ramsey DL, Balan G, Yacyshyn BR. Systematic Review and Meta-Analyses Assessment of the Clinical Efficacy of Bismuth Subsalicylate for Prevention and Treatment of Infectious Diarrhea. *Dig Dis Sci*. 2021;66:2323-2335. doi:10.1007/s10620-020-06509-7
29. Bowen A, Agboatwalla M, Pitz A, Salahuddin S, Brum J, Plikaytis B. Effect of Bismuth Subsalicylate vs Placebo on Use of Antibiotics Among Adult Outpatients With Diarrhea in Pakistan: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2019;2(8):e199441-e199441. doi:10.1001/JAMANETWORKOPEN.2019.9441
30. Qadir MI, Arshad A, Ahmad B. Zinc: Role in the management of diarrhea and cholera. *World Journal of Clinical Cases : WJCC*. 2013;1(4):140. doi:10.12998/WJCC.V1.I4.140
31. Scrimgeour AG, Lukaski HC. Zinc and diarrheal disease: current status and future perspectives. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2008;11(6):711-717. doi:10.1097/MCO.0B013E3283109092
32. Remes Troche JM, Sagols Méndez GA, Trujeque Franco MA. Guía de diagnóstico y tratamiento de la diarrea crónica. Manejo del enfermo con diarrea crónica y situaciones especiales. *Rev Gastroenterol Mex*. 2010;75(2):231-236.

- 33.** Barkun A, Love Md J, Gould M, Pluta H, Steinhart H. Bile acid malabsorption in chronic diarrhea: Pathophysiology and treatment. *Can J Gastroenterol.* 2013;27(11).
- 34.** Scaldaferrri F, Pizzoferrato M, Ponziani FR, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Use and indications of cholestyramine and bile acid sequestrants. *Intern Emerg Med.* 2013;8(3):205-210. doi:10.1007/S11739-011-0653-0/METRICS

Capítulo 10

Laxantes. ¿Cuándo, Cómo y Por qué?

Dr. Enrique Coss Adame^A, Dra. Ivonne Hurtado Díaz de León^B

PUNTOS CLAVE

- El estreñimiento crónico es una de las afecciones gastrointestinales más comunes, afectando al 10% de la población según los criterios de Roma IV, siendo más frecuente en mujeres y personas mayores.
- Los laxantes actúan incrementando la retención de líquidos mediante mecanismos hidrofílicos u osmóticos, disminuyendo la absorción de líquidos a nivel intestinal o alterando la motilidad intestinal, ya sea inhibiendo las contracciones segmentarias o estimulando las contracciones propulsivas.
- El manejo del estreñimiento crónico con laxantes bajo una adecuada supervisión médica resulta ser muy eficaz y seguro. La personalización en la selección del laxante, la precisión en el ajuste de la dosis y el seguimiento clínico continuo, son fundamentales para optimizar el tratamiento y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

El estreñimiento crónico es una de las afecciones gastrointestinales más prevalentes y es una causa común de consulta de atención primaria a nivel mundial.¹ Es un trastorno común, cuya prevalencia, según los criterios de Roma IV, se estima en 10% de la población, siendo más frecuente en mujeres y personas mayores.^{2,3} Este trastorno afecta de manera importante la calidad de vida de quienes lo sufren, y constituye una carga económica y de asistencia sanitaria significativa para el sistema de salud.⁴

Los laxantes son alimentos o medicamentos que, al ser ingeridos, actúan directamente sobre el intestino para facilitar la evacuación, bien sea incrementando la velocidad del tránsito intestinal o disminuyendo la consistencia de las heces.⁵ Dentro de los mecanismos de acción de los laxantes se encuentran: aumento en la retención de líquidos mediante mecanismos hidrofílicos u osmóticos, disminución de absorción de líquidos a nivel intestinal y alteración de la motilidad intestinal, ya sea inhibiendo las contracciones segmentarias (no propulsivas) o estimulando las contracciones propulsivas.⁶ Con base en su mecanismo de acción principal, generalmente, los laxantes se clasifican en formadores de bolo, osmóticos, estimulantes y ablandadores de heces (Tabla 1).⁷

^AJefe del Laboratorio de Motilidad Gastrointestinal. Departamento de Gastroenterología "Dr. José de Jesús Villalobos Pérez" INCMNSZ

^BResidente de Segundo Año de Gastroenterología, INCMNSZ

Debido a la elevada prevalencia del estreñimiento y su importante influencia en la calidad de vida de los afectados, resulta esencial que los profesionales de la salud dispongan de un conocimiento amplio sobre las alternativas terapéuticas disponibles para su tratamiento. El objetivo de este capítulo es revisar detalladamente las alternativas terapéuticas con laxantes, ofreciendo pautas claras y fundamentadas en la evidencia para su administración apropiada y efectiva.

LAXANTES OSMÓTICOS

Estos laxantes generan un gradiente osmótico intraluminal que conlleva a la secreción de agua en el intestino y, debido a esto, se aumenta la frecuencia de las evacuaciones.⁸

Polietilenglicol

El polietilenglicol (PEG) es un polímero de cadena larga de óxido de etileno, la dosis inicial recomendada es de 17 g por vía oral cada 24 horas, se ajusta según la respuesta clínica y la tolerancia del paciente, debido a que no se ha establecido una dosis máxima.⁹

Este fármaco es altamente efectivo para tratar el estreñimiento, sin embargo, no ha mostrado mejoría en cuanto a los síntomas abdominales asociados. Aunque en estudios a corto plazo ha demostrado ser más eficaz que el placebo,¹⁰ su perfil de seguridad a largo plazo aún no se ha determinado claramente, ya que las investigaciones realizadas hasta el momento han tenido una duración máxima de seis meses. Por lo tanto, se recomienda una monitorización continua de los efectos y la respuesta al tratamiento durante su uso. Dentro de los efectos adversos que se pueden presentar se encuentran: diarrea, distensión y dolor abdominal.⁸

Lactulosa

La lactulosa, que es b-galactósido-fructosa, es un disacárido sintético que no se digiere en el intestino delgado y ejerce un efecto laxante osmótico en el colon, además de promover la peristalsis. La dosis inicial recomendada para el tratamiento de constipación es de 15 g al día, no existe una dosis máxima recomendada, se sugiere modificar la dosis con base en la respuesta y tolerancia.⁹ Entre los posibles efectos secundarios que pueden surgir se encuentran: flatulencia, distensión y dolor abdominal.

En un metaanálisis que evaluó diez ensayos controlados y aleatorizados, se comparó la eficacia de la lactulosa y el PEG en el tratamiento de la constipación crónica. Los resultados indicaron que el PEG supera a la lactulosa en términos de frecuencia de las evacuaciones por semana, consistencia de las heces, alivio del dolor abdominal y la necesidad de productos adicionales.¹¹ En la actualidad, las guías de la Asociación Americana de Gastroenterología lo recomiendan como tratamiento para constipación crónica idiopática en caso de que el paciente no tolere otras terapias.⁹

Óxido de Magnesio

El magnesio desempeña un rol fundamental en diversos procesos biológicos y, debido a que no se absorbe en el tracto gastrointestinal, actúa induciendo un gradiente osmótico que estimula la liberación de agua y electrolitos. Se sugiere comenzar el tratamiento con una dosis de 400-500 mg diarios, y ajustarla progresivamente en respuesta a la eficacia y tolerancia del paciente, sin exceder los 1500 mg diarios.

El magnesio es un elemento químico esencial en numerosos procesos biológicos, al no ser absorbido en el tracto gastrointestinal, origina un gradiente osmótico que promueve la secreción de agua y electrolitos. La dosis inicial sugerida es de 400–500 mg al día,⁹ aumentando la dosis conforme a la respuesta del paciente y efectos adversos hasta una dosis de 1500 mg al día, que es lo que está estudiado en algunos ensayos clínicos aleatorizados, en donde se ha demostrado ser efectivo para mejorar la frecuencia de las evacuaciones, reducir el tiempo de tránsito colónico y mejorar la calidad de vida posterior a 28 días de tratamiento en pacientes con estreñimiento crónico.^{12,13} Un posible efecto secundario del uso de magnesio es la hipermagnesemia; por tanto, se recomienda evitar su uso en personas con deterioro renal o durante periodos prolongados.⁹

LAXANTES ESTIMULANTES

Antraquinonas

Los senósidos A-B son extractos farmacéuticos de plantas del género *Senna*, los cuales se metabolizan en el intestino gracias a la acción de la microbiota intestinal, convirtiéndose en los metabolitos activos *rheinnanthrone* y *rhein*. Estos metabolitos estimulan la producción de prostaglandina E2 y la secreción de iones de cloruro, lo que resulta en cambios en la peristalsis colónica y el contenido de agua en el lumen intestinal.⁹

En un ensayo clínico aleatorizado que comparó la efectividad de los senósidos y el óxido de magnesio contra placebo, se mostró una mejora en la frecuencia de las evacuaciones y calidad de vida de los pacientes que recibieron senósidos y óxido de magnesio.¹³ Se recomienda iniciar el tratamiento con una dosis diaria de 8.6-17.2 mg, ajustando esta cantidad según la respuesta del paciente. Entre los posibles efectos adversos que se pueden presentar se incluye el dolor abdominal.⁹

Bisacodilo y Picosulfato de Sodio

El bisacodilo y el picosulfato de sodio son prodrogas, las cuales, a nivel intestinal, se metabolizan a bis-(p-hidroxifenil)-piridil-2-metano. Este compuesto induce un incremento en la secreción de agua y en la actividad contráctil del intestino.¹⁴ Estos fármacos son altamente efectivos para el tratamiento de estreñimiento, aumentando la frecuencia de las evacuaciones de manera espontánea,¹⁵⁻¹⁷ se sugieren como opción terapéutica de rescate con una dosis diaria recomendada entre 5-10 mg.⁹ Existe una alta incidencia de efectos secundarios asociados con el uso de estos fármacos, destacando, principalmente, la diarrea y el dolor abdominal. Datos de un ensayo clínico aleatorizado revelan que 53.4% y 24.7% de los participantes tratados con bisacodilo experimentaron diarrea y dolor abdominal, respectivamente. Adicionalmente, 17.8% de los participantes abandonó el estudio prematuramente debido a los efectos secundarios,¹⁶ por lo cual se sugiere no se utilicen por periodos prolongados.

PATRONES DE CONSUMO DE LAXANTES

Frecuentemente, los individuos que padecen de estreñimiento optan por modificar su dieta o utilizar laxantes por su cuenta antes de acudir a valoración médica. En un estudio en donde se evaluaron, a través de cuestionarios en línea, las experiencias y actitudes de pacientes con estreñimiento crónico idiopático, se encontró que hasta 58% de los pacientes habían usado tratamientos sin receta y 51% los seguían utilizando, mientras que solo 16% se encontraba en tratamiento bajo prescripción médica. Además, la mayoría de los pacientes, hasta 59%, refirieron sentirse insatisfechos con su tratamiento actual.¹⁸

Adicionalmente, en otro estudio que incluyó 20,099 personas de siete diferentes países, incluido México, se analizó la presencia de síntomas correspondientes a 20 trastornos gastrointestinales. Los resultados indicaron que más del 90% de los sujetos optaron por el automanejo de los síntomas, con 16% recurriendo al uso de laxantes. La acción más

frecuente entre los que no tomaban laxantes era consumir alimentos ricos en fibra. La satisfacción con el tratamiento del estreñimiento fue significativamente mayor entre los sujetos tratados con laxantes en comparación con aquellos que probaron otras medidas. Un 80.3% de los que usaron laxantes reportaron sentirse satisfechos, frente a 64.6% de satisfacción entre quienes optaron por alternativas distintas a los laxantes.¹⁹

La insatisfacción con los tratamientos para el estreñimiento podría deberse a la frecuente automedicación de laxantes por parte de los pacientes y a la escasa participación de los profesionales de la salud en la elección y seguimiento de dichos tratamientos. Esto subraya la importancia de desarrollar estrategias integrales que permitan ofrecer una mejor e individualizada atención a las personas con estreñimiento en cuanto a las opciones de tratamiento disponibles para los síntomas que experimentan.

EFFECTOS ADVERSOS Y ABUSO DE LAXANTES

El desarrollo de efectos adversos derivados del consumo excesivo de laxantes depende de diferentes aspectos, dentro de los cuales se encuentra la dosis administrada, frecuencia de uso, duración del tratamiento y clase específica del laxante.

Comúnmente, los efectos adversos asociados con el uso de laxantes son resultado directo de su utilización indebida y prolongada. Dentro de los grupos donde con mayor frecuencia se presenta el abuso de laxantes se encuentran las personas con trastornos de la conducta alimentaria, reportándose una prevalencia que oscila entre 10-60% de los casos.⁷ Esta tendencia puede atribuirse, principalmente, a que el estreñimiento es uno de los síntomas gastrointestinales más habituales en pacientes con desórdenes alimenticios,²⁰ presentando una prevalencia de hasta 83% en aquellos diagnosticados con anorexia nerviosa,²¹ y hasta 62%, en pacientes con bulimia.²² Además, en el contexto de trastornos alimentarios, más del 50% de las personas que recurren a la purga optan por los laxantes como su método preferido.²³ Otro grupo donde se ha observado el uso excesivo de laxantes incluye a individuos de edad avanzada, en los que el estreñimiento es un problema común que motiva el consumo prolongado de estos medicamentos.^{7,24,25}

En cuanto a las alteraciones intestinales reportadas en pacientes con abuso de laxantes, la diarrea es el efecto adverso más frecuente. Esta puede conllevar al desarrollo de trastornos hidroelectrolíticos, siendo la hipopotasemia uno de los más frecuentes. Esto se debe a que el potasio es el electrolito principal en el agua fecal, con concentraciones que oscilan

entre 70-90 mmol/L.⁷ Con el uso de laxantes estimulantes, los cuales conllevan al desarrollo de diarrea secretora, comúnmente se produce una inhibición del transporte de NaCl, o NaHCO₃, en el intestino o se activa la secreción de Cl⁻, lo que implica un transporte pasivo de Na⁺. Esto resulta en un aumento de la concentración de Na⁺ en el contenido intestinal y una disminución de la concentración de K⁺. No obstante, a pesar de que las heces presentan un contenido reducido de K⁺, existe un riesgo significativo de desarrollar hipopotasemia si la pérdida de volumen intestinal es alta.²⁶

Dentro de las alteraciones hidroelectrolíticas, la hipermagnesemia es un efecto adverso que se puede llegar a presentar con el consumo excesivo y prolongado de laxantes que contienen magnesio, tales como el óxido de magnesio, siendo más frecuente en pacientes con deterioro de la función renal.²⁷ Un estudio en Japón encontró que pacientes ancianos tratados con óxido de magnesio tenían mayores niveles de magnesio sérico que aquellos sin tratamiento, especialmente, en aquellos con función renal disminuida.²⁸ Dentro de los trastornos ácido-base que se pudieran llegar a presentar, secundarios al uso prolongado y excesivo de los laxantes, se encuentran la alcalosis metabólica, que ocurre cuando la excesiva pérdida de potasio (K⁺) no se compensa, llevando a hipopotasemia y al movimiento de protones (H⁺) hacia el interior de las células, incrementando así la concentración de bicarbonato (HCO₃⁻) en el líquido extracelular. Generalmente, la alcalosis metabólica que se presenta es leve y surge como una respuesta secundaria a la hipopotasemia. No obstante, si el abuso de laxantes resulta en pérdidas de volumen excesivas, podría desarrollarse acidosis metabólica, como puede presentarse en la diarrea aguda.²⁹

El término 'colon catártico' describe un conjunto de alteraciones colónicas patológicas, históricamente asociadas con el uso prolongado de laxantes. Entre estas alteraciones se incluyen la disminución de neuronas en el plexo mientérico, atrofia de la capa muscular lisa, desaparición de las haustras, acumulación de grasa en la submucosa y cambios fibrosos en la capa muscular de la mucosa.⁷ Investigaciones anteriores han planteado la posibilidad de que los laxantes estimulantes, en especial aquellos con antraquinonas, puedan provocar daño degenerativo en el tejido nervioso colónico.³⁰⁻³³ No obstante, estas afirmaciones se basaron en informes que no especifican con exactitud la composición de los laxantes, lo que pone en duda la validez de dichas conclusiones.

Además, los pacientes con estreñimiento crónico pueden presentar una neuropatía degenerativa visceral esporádica que afecta al colon y se caracteriza por un número reducido de neuronas mientéricas, así como por una menor densidad axonal;³⁴ lo cual, probablemente explique su trastorno motor. Por lo que, aunque anteriormente se creía que el uso crónico

de laxantes dañaba la integridad del sistema nervioso entérico, estudios recientes indican que las alteraciones neuronales en pacientes con constipación crónica, podrían no ser consecuencia directa del abuso de estos productos, sino que, posiblemente, son el reflejo de una alteración preexistente en el sistema nervioso que conduce al desarrollo del estreñimiento.

CONCLUSIÓN

En conclusión, el manejo del estreñimiento crónico con laxantes, bajo una adecuada supervisión médica, resulta ser muy eficaz y seguro. La personalización en la selección del laxante, la precisión en el ajuste de la dosis y el seguimiento clínico continuo, son herramientas fundamentales para optimizar el tratamiento, proporcionar un adecuado alivio, mejorar la calidad de vida de los pacientes y disminuir la incidencia de efectos adversos.

Tabla 1. Clasificación de Laxantes y Dosis

Tipo de Laxante	Laxante	Dosis Inicial Recomendada	Notas Adicionales
Osmóticos	Polietilenglicol (PEG)	17 g por vía oral cada 24 horas	Se ajusta según la respuesta clínica y la tolerancia del paciente
Osmóticos	Lactulosa	15 g por día	No se recomienda una dosis máxima, ajustar según la respuesta
Osmóticos	Óxido de Magnesio	400-500 mg diarios	No exceder 1500 mg diarios, ajustar según la eficacia y tolerancia
Estimulantes	Senósidos A-B (Antraquinonas)	8.6-17.2 mg diarios	Ajustar según la respuesta del paciente
Estimulantes	Bisacodilo y Picosulfato de Sodio	5-10 mg diarios	Prodrogas, ajustar según la respuesta del paciente

ABREVIATURAS

• **AGA:** Asociación Americana de Gastroenterología • **INCMNSZ:** Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán • **FDA:** Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration) • **BMI:** Índice de Masa Corporal (Body Mass Index) • **NaCl:** Cloruro de Sodio (Sodium Chloride) • **NaHCO₃:** Bicarbonato de Sodio (Sodium Bicarbonate) • **PEG:** Polietilenglicol • **ROMA IV:** Criterios de Roma IV para trastornos funcionales gastrointestinales

REFERENCIAS

1. Peery AF, Crockett SD, Barritt AS, Dellon ES, Eluri S, Gangarosa LM, et al. Burden of Gastrointestinal, Liver, and Pancreatic Diseases in the United States. *Gastroenterology*. 2015;149(7):1731-41 e3.

2. Barberio B, Judge C, Savarino EV, Ford AC. Global prevalence of functional constipation according to the Rome criteria: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021;6(8):638-48.
3. Choung RS, Locke GR, 3rd, Schleck CD, Zinsmeister AR, Talley NJ. Cumulative incidence of chronic constipation: a population-based study 1988-2003. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26(11-12):1521-8.
4. Singh G, Lingala V, Wang H, Vadhavkar S, Kahler KH, Mithal A, Triadafilopoulos G. Use of health care resources and cost of care for adults with constipation. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(9):1053-8.
5. Ford AC, Talley NJ. Laxatives for chronic constipation in adults. *BMJ*. 2012;345: e6168.
6. Izzo AA, Gaginella TS, Mascolo N, Capasso F. Recent findings on the mode of action of laxatives: the role of platelet activating factor and nitric oxide. *Trends Pharmacol Sci*. 1998;19(10):403-5.
7. Roerig JL, Steffen KJ, Mitchell JE, Zunker C. Laxative abuse: epidemiology, diagnosis and management. *Drugs*. 2010;70(12):1487-503.
8. Camilleri M, Ford AC, Mawe GM, Dinning PG, Rao SS, Chey WD, *et al*. Chronic constipation. *Nat Rev Dis Primers*. 2017; 3:17095.
9. Chang L, Chey WD, Imdad A, Almario CV, Bharucha AE, Diem S, *et al*. American Gastroenterological Association-American College of Gastroenterology Clinical Practice Guideline: Pharmacological Management of Chronic Idiopathic Constipation. *Gastroenterology*. 2023;164(7):1086-106.
10. Dipalma JA, Cleveland MV, McGowan J, Herrera JL. A randomized, multicentre, placebo-controlled trial of polyethylene glycol laxative for chronic treatment of chronic constipation. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(7):1436-41.
11. Lee-Robichaud H, Thomas K, Morgan J, Nelson RL. Lactulose versus Polyethylene Glycol for Chronic Constipation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(7):CD007570.
12. Mori S, Tomita T, Fujimura K, Asano H, Ogawa T, Yamasaki T, *et al*. A Randomized Double-blind Placebo-controlled Trial on the Effect of Magnesium Oxide in Patients With Chronic Constipation. *J Neurogastroenterol Motil*. 2019;25(4):563-75.

13. Morishita D, Tomita T, Mori S, Kimura T, Oshima T, Fukui H, Miwa H. Senna Versus Magnesium Oxide for the Treatment of Chronic Constipation: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Am J Gastroenterol*. 2021;116(1):152-61.
14. Corsetti M, Landes S, Lange R. Bisacodyl: A review of pharmacology and clinical evidence to guide use in clinical practice in patients with constipation. *Neurogastroenterol Motil*. 2021;33(10): e14123.
15. Mueller-Lissner S, Kamm MA, Wald A, Hinkel U, Koehler U, Richter E, Bubeck J. Multicenter, 4-week, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of sodium picosulfate in patients with chronic constipation. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(4):897-903.
16. Kamm MA, Mueller-Lissner S, Wald A, Richter E, Swallow R, Gessner U. Oral bisacodyl is effective and well-tolerated in patients with chronic constipation. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(7):577-83.
17. Luthra P, Camilleri M, Burr NE, Quigley EMM, Black CJ, Ford AC. Efficacy of drugs in chronic idiopathic constipation: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019;4(11):831-44.
18. Harris LA, Horn J, Kissous-Hunt M, Magnus L, Quigley EMM. The Better Understanding and Recognition of the Disconnects, Experiences, and Needs of Patients with Chronic Idiopathic Constipation (BURDEN-CIC) Study: Results of an Online Questionnaire. *Adv Ther*. 2017;34(12):2661-73.
19. Lacy BE, Delfini R, Fladung B, Lange R. Prevalence and patterns of laxative use in subjects with self-reported constipation: results from a multinational digestive health survey. *Therap Adv Gastroenterol*. 2024; 17:17562848241232605.
20. Sato Y, Fukudo S. Gastrointestinal symptoms and disorders in patients with eating disorders. *Clin J Gastroenterol*. 2015;8(5):255-63.
21. Sileri P, Franceschilli L, De Lorenzo A, Mezzani B, Todisco P, Giorgi F, et al. Defecatory disorders in anorexia nervosa: a clinical study. *Tech Coloproctol*. 2014;18(5):439-44.
22. Chami TN, Andersen AE, Crowell MD, Schuster MM, Whitehead WE. Gastrointestinal symptoms in bulimia nervosa: effects of treatment. *Am J Gastroenterol*. 1995;90(1):88-92.

23. Tozzi F, Thornton LM, Mitchell J, Fichter MM, Klump KL, Lilienfeld LR, *et al.* Features associated with laxative abuse in individuals with eating disorders. *Psychosom Med.* 2006;68(3):470-7.
24. Ruby CM, Fillenbaum GG, Kuchibhatla MN, Hanlon JT. Laxative use in the community-dwelling elderly. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2003;1(1):11-7.
25. Hosia-Randell H, Suominen M, Muurinen S, Pitkala KH. Use of laxatives among older nursing home residents in Helsinki, Finland. *Drugs Aging.* 2007;24(2):147-54.
26. Palmer BF, Clegg DJ. Physiology and Pathophysiology of Potassium Homeostasis: Core Curriculum 2019. *Am J Kidney Dis.* 2019;74(5):682-95.
27. Mori H, Tack J, Suzuki H. Magnesium Oxide in Constipation. *Nutrients.* 2021;13(2).
28. Horibata K, Tanoue A, Ito M, Takemura Y. Relationship between renal function and serum magnesium concentration in elderly outpatients treated with magnesium oxide. *Geriatr Gerontol Int.* 2016;16(5):600-5.
29. Gennari FJ, Weise WJ. Acid-base disturbances in gastrointestinal disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(6):1861-8.
30. Joo JS, Ehrenpreis ED, Gonzalez L, Kaye M, Breno S, Wexner SD, *et al.* Alterations in colonic anatomy induced by chronic stimulant laxatives: the cathartic colon revisited. *J Clin Gastroenterol.* 1998;26(4):283-6.
31. Muller-Lissner S. What has happened to the cathartic colon? *Gut.* 1996;39(3):486-8.
32. Riemann JF, Schmidt H, Zimmermann W. The fine structure of colonic submucosal nerves in patients with chronic laxative abuse. *Scand J Gastroenterol.* 1980;15(6):761-8.
33. Smith B. Pathologic changes in the colon produced by anthraquinone purgatives. *Dis Colon Rectum.* 1973;16(6):455-8.
34. De Giorgio R, Stanghellini V, Barbara G, Corinaldesi R, De Ponti F, Tonini M, *et al.* Primary enteric neuropathies underlying gastrointestinal motor dysfunction. *Scand J Gastroenterol.* 2000;35(2):114-22.

Capítulo 11

Serotoninérgicos

Dra. Alicia Sofía Villar Chávez^A, Dr. Daniel Ruiz Romero^B

PUNTOS CLAVE

- Procinéticos que actúan estimulando receptores de serotonina (5-HT₁ a 5-HT₇)
- Existe evidencia para los siguientes serotoninérgicos: prucaloprida, Tegaserod, Mosaprida, Cisaprida, Velusetrag, Naronaprida, Minesaprida

DEFINICIÓN

Los agonistas de serotonina (5-hidroxitriptamina [5-HT]) o serotoninérgicos son un grupo de fármacos que estimulan la secreción de la 5-HT, la cual es una molécula que participa en la señalización del eje intestino-cerebro, con efecto en la secreción, sensación y motilidad gastrointestinal mediante su interacción con siete subtipos de receptores (5-HT₁ a 5-HT₇).^{1,2}

CLASIFICACIÓN

Se clasifican de acuerdo con el subtipo de receptor que estimulan (5-HT₁ a 5-HT₇).³

MECANISMO DE ACCIÓN

La mayor cantidad de receptores 5-HT se encuentran en 95% del intestino, específicamente, en las células enterocromafines (CE) y, en menor cantidad,

^AGastroenterología, Neurogastroenterología y Motilidad Gastrointestinal. Hospital Ángeles Acoxpa, Ciudad de México.

^BMedicina Interna, Gastroenterología, Endoscopia Gastrointestinal y Ultrasonido Endoscópico. Hospital Ángeles Acoxpa y Hospital Médica Sur, Ciudad de México.

en las interneuronas del plexo mientérico. Las células CE secretan 5-HT en respuesta a estímulos mecánicos y químicos. La 5-HT desempeña un papel clave en el inicio y la coordinación del reflejo peristáltico, principalmente, mediante la activación de los receptores de 5-HT₄ en las terminaciones nerviosas colinérgicas del sistema nervioso entérico, estimulando la liberación de acetilcolina. A partir de estas observaciones farmacológicas, se han utilizado los serotoninérgicos (principalmente agonistas de los receptores 5-HT₄) para el tratamiento de trastornos de hipomotilidad gastrointestinal.¹⁻³

INDICACIONES Y EVIDENCIA CLÍNICA QUE APOYE

Prucaloprida

Es un agonista altamente selectivo de 5-HT₄ (5-HT_{4a} y 5-HT_{4b}), la cual tiene evidencia clínica en gastroparesia (GP) de acuerdo con dos ensayos clínicos aleatorizados (ECA), controlados, cruzados. El primer estudio evaluó la eficacia de la prucaloprida vs placebo en 34 pacientes con GP (28 con GP idiopática) a dosis de 2 mg una vez al día por 4 semanas, donde se observó la mejoría en síntomas globales de GP, de calidad de vida y del tiempo de vaciamiento gástrico.⁴ En el segundo estudio se aleatorizaron a 15 pacientes con GP (13 diabéticos y 2 con GP por enfermedad del tejido conectivo) a tomar prucaloprida 4 mg una vez al día por 4 semanas, mejorando el tiempo de vaciamiento gástrico y el número de evacuaciones.⁵

Debido a su efecto estimulante sobre la motilidad colónica existe evidencia de la eficacia de la prucaloprida en estreñimiento crónico (EC) en 7 ECA controlados vs placebo a dosis de 2-4 mg/d por 4, 12 y 24 semanas.⁶⁻¹² También, existe evidencia para su uso en adultos mayores >65 años a dosis de 1, 2 y 4 mg/d vs placebo en mejoría de síntomas, en el número de evacuaciones y en calidad de vida, con un buen perfil de seguridad y tolerancia.¹³ Por otro lado, la prucaloprida a dosis de 2 mg al día vs placebo ha mostrado mejorar la distensión abdominal subjetiva en pacientes con EC a las 12 semanas (62.1% vs 49.6%).¹⁴

También se ha evaluado la eficacia de prucaloprida en 196 pacientes a dosis de 2 y 4 mg/d vs placebo por 4 semanas en estreñimiento inducido por opioides, alcanzándose significancia estadística vs placebo solo durante la primera semana.¹⁵ Además, la prucaloprida en diferentes estudios ha mostrado aumentar el número de evacuaciones en pacientes con estreñimiento y daño espinal (dosis de 1 y 2 mg/d), en escleroderma (2 mg/d), en pseudobstrucción intestinal crónica (2-4 mg/d) y en íleo posquirúrgico y de otras etiologías (2 mg/d).¹⁶⁻²⁰

Tegaserod

Es un agonista parcial selectivo de los receptores 5-HT₄, 5-HT_{1y2}, el cual tiene efecto sobre la motilidad GI y la sensibilidad visceral. Se ha comprobado su eficacia en dispepsia funcional (DF) en dos ensayos clínicos aleatorizados (ECA), placebo controlado a dosis de 6 mg b.i.d en 675 pacientes por 6 semanas en mejoría de síntomas de dispepsia vs placebo (32.2% vs 26.6%, $p < 0.01$) y en el segundo estudio a una dosis de 6 mg b.i.d por 2 semanas, también se confirmó la eficacia en mejoría de síntomas dispépticos a favor del tegaserod.^{21,22} En GP no existen actualmente ECA que evalúen la eficacia del tegaserod.

En una revisión sistemática y metaanálisis de 11 ECA con 9,242 pacientes que evaluó la eficacia del tegaserod en SII-E vs placebo, utilizando en 9 estudios la dosis de 6 mg b.i.d aprobada por la FDA, se observó que los pacientes que recibieron tegaserod refirieron menor persistencia de síntomas de SII vs placebo (RR = 0.85, 95% IC 0.80–0.90).²³

Por último, una revisión sistémica y metaanálisis de cinco ECA evaluó la eficacia del tegaserod para el tratamiento del EC en un total de 3,791 pacientes: tres ECA utilizaron una dosis de 6 mg b.i.d y dos ECA compararon dosis de 2 mg b.i.d y 6 mg b.i.d. La duración de los estudios osciló entre 4 y 12 semanas. A las 4 semanas se encontró que ambas dosis de tegaserod eran superiores al placebo; sin embargo, no cumplió el objetivo primario de ≥ 3 evacuaciones completas espontáneas (ECE) por semana (RR=0.89, IC 0.83–0.95 para 6 mg b.i.d; RR=0.91, IC 0.84–0.98 para 2 mg b.i.d). De manera similar, a las 8-12 semanas, los pacientes que tomaban 6 mg de tegaserod b.i.d tenían, significativamente, menos probabilidades de presentar ≥ 3 ECE por semana en comparación con el placebo (RR=0.88, IC 0.84-0.93), al igual que los pacientes con 2 mg de tegaserod b.i.d. (RR=0.93; IC 0.88-0.98).²⁴

Mosaprida

Agonista selectivo de 5-HT₄ y antagonista parcial 5-HT₃ con evidencia para ERGE en el grupo de pacientes con sobreposición con DF, en donde en un ECA se asignó a 116 pacientes con esofagitis erosiva para recibir esomeprazol 40 mg/d + mosaprida 5 mg t.i.d (n=50), o esomeprazol 40 mg/d + placebo (n=56) durante 8 semanas. En la terapia combinada se observó una tendencia a proporcionar una mejoría más rápida de los síntomas y de las puntuaciones totales de ERGE en la semana 4 en comparación con esomeprazol solo. Las tasas de curación endoscópica fueron similares en ambos grupos.²⁵

El efecto de la mosaprida y los IBP sobre la motilidad esofágica en ERGE se ha evaluado con manometría de alta resolución (MAR) en un

ECA de dos grupos: el primer grupo se aleatorizó al recibir esomeprazol 40 mg + mosaprida 10 mg t.i.d (n=27) y el segundo grupo recibió 40 mg de esomeprazol más placebo (n=23) por 4 semanas. La respuesta al tratamiento fue similar en ambos grupos, aunque la terapia combinada fue más efectiva en pacientes con síntomas de dispepsia. Ciertas mediciones en la MAR, como la presión intrabolo y la amplitud esofágica distal, mostraron cambios favorables en el grupo de mosaprida en comparación con el grupo de placebo, sin modificación en la presión del esfínter esofágico inferior.²⁶

En el tratamiento de la DF, un estudio ECA con 566 pacientes no mostró diferencia significativa en las puntuaciones generales de los síntomas dispépticos entre mosaprida y placebo después de 6 semanas de tratamiento.²⁷ Otro ensayo reciente comparó en paciente con DF la formulación de mosaprida de liberación prolongada de 15 mg/d (n=58) vs la dosis estándar 5 mg t.i.d. (n=59), y encontró que eran igualmente efectivos y seguros.²⁸

Se ha estudiado la mosaprida en combinación con probióticos (*Bifidobacterium*, *Enterococcus faecalis*, *Lactobacillus acidophilus*) en el tratamiento de EC, en donde la eficacia de las tabletas de *Bifidobacterium* combinadas con mosaprida en el tratamiento del EC, fue mayor que la mosaprida sola (RM=4.75; IC del 95% (3.27; 6.90), p<0.001). No hubo diferencias significativas en la incidencia de efectos adversos entre los dos grupos (RM=0.97, IC del 95% (0.61-1.57), p=0.911). La tasa de recurrencia del estreñimiento en pacientes que recibieron el tratamiento combinado fue menor que la de los pacientes tratados solo con mosaprida (RM=0.48, IC del 95% (0.31, 0.73), p = 0.001).²⁹

La mosaprida también se ha estudiado en ECA en combinación con probióticos para el SII de tipo no diarreico. En total, 285 pacientes con SII fueron asignados aleatoriamente a una combinación de probióticos (*Bacillus subtilis* y *Streptococcus faecium*) y mosaprida en cuatro dosis diferentes o placebo. En la semana 4, la mejoría de los síntomas globales del SII fue significativamente mayor en todos los grupos de tratamiento en comparación con el grupo placebo (p<0.05).³⁰

Cisaprida

Agonista no selectivo de 5-HT₄ con evidencia en DF en un ECA doble ciego de 4 semanas en 60 pacientes con DF, en donde se comparó la eficacia de cisaprida 5 mg t.i.d vs metoclopramida 10 mg t.i.d con un mayor porcentaje de respuesta a favor de cisaprida (87% vs 77%, p<0.05).³¹ En un metaanálisis en red, la cisaprida fue mejor que placebo, en especial a corto plazo (<4 semanas), y más efectiva que lasoprazol (RM 0.30, 95% CI 0.09-0.99) y

tegaserod en DF (RM 0.26, 95% CI 0.07-0.98).³² En GP se ha comparado la eficacia de cisaprida 10 mg t.i.d vs levosulpirida 25 mg t.i.d, siendo superior la respuesta a favor de levosulpirida en escala de síntomas como náusea, vómito y saciedad temprana.³³ Sin embargo, es importante tomar en cuenta los EA cardiovasculares (CV) de la cisaprida, ya que, en el año 2000 fue retirada del mercado de E.U.A. por el riesgo de arritmias ventriculares.³⁴

Velusetrag

Es un agonista altamente selectivo de 5-HT₄ con evidencia en GP idiopática y diabética en mejoría de síntomas cardinales y aumento en el VG a dosis de 5 mg/d vía oral,³⁵ así como en EC, confirmándose la eficacia de velusetrag vs placebo en un estudio multicéntrico en 401 pacientes a dosis de 15, 30 o 50 mg/d en el incremento del número de ECE, en la consistencia de las evacuaciones, mejoría del pujo y disminución en el uso de laxantes de rescate.³⁶

Naronaprida

Es un agonista altamente selectivo de 5-HT₄. El único ensayo clínico de naronaprida es un estudio fase II multicéntrico internacional de 210 pacientes con EC que fueron aleatorizados a tomar una dosis de naronaprida de 20, 40, 80, 120 mg o placebo b.i.d. por 4 semanas; se observó una diferencia de respuesta significativa con dosis de 80 mg de naronaprida vs placebo en el número de evacuaciones espontáneas, 51.2% vs 24.4% (p=0.0132) y en el número de ECE 26.8% vs 4.9% (p=0.0078), respectivamente. La frecuencia de EA como cefalea, diarrea, náusea y vómito fue similar al placebo en todos los grupos de dosis de naronaprida, excepto en el grupo de 120 mg, donde se reportó mayor frecuencia de dolor abdominal y cefalea.³⁷

En un metaanálisis y revisión sistemática de 13 ECA (11 prucaloprida, 1 velusetrag, 1 naronaprida) de la eficacia y seguridad de los agonistas altamente selectivos de 5-HT₄ en el tratamiento del EC, y se demostró que mejoran la calidad de vida y el número de ECE por semana.³⁸

Minesaprida

Agonista parcial de 5-HT₄ que tiene efecto sobre la hipersensibilidad visceral, motilidad gástrica y colónica.³⁹ Actualmente, existe un ensayo clínico multicéntrico aleatorizado fase II en 171 pacientes con SII subtipo

estreñimiento de la eficacia y seguridad de minesaprida 1, 4, 12, 40 mg o placebo una vez al día por 4 semanas; encontrándose mejoría en el número de ECE en todos los grupos de minesaprida vs el grupo de placebo a la semana 4 (40 mg vs placebo, $p=0.040$). La puntuación de los síntomas abdominales mejoró en el grupo de 40 mg de minesaprida, así como en el índice de severidad de síntomas de SII, el cual disminuyó en todos los grupos de tratamiento, con significancia estadística a dosis de 12 y 40 mg ($p=0.048$ y <0.001 vs placebo, respectivamente). El principal EA reportado fue diarrea en 42.9% vs 37.1%, respectivamente.⁴⁰

EVENTOS ADVERSOS

Prucaloprida

En orden de frecuencia, los pacientes pueden referir cefalea, diarrea, dolor abdominal y náusea, los cuales se presentan desde el primer día y son transitorios.³³

Tegaserod

Los principales EA son diarrea (6%), dolor abdominal y náusea. El tegaserod no aumenta el intervalo QT. Se han reportado eventos CV isquémicos (0.06%), pero se presentan en pacientes con factores de riesgo CV mayores. Este fue retirado del mercado en 2007 debido a sus probables efectos secundarios CV, sin embargo, se confirmó que estos efectos adversos (EA) se debían a múltiples factores de riesgo CV, por lo que la FDA, en 2019, volvió a introducirlo al mercado para el tratamiento del SII-E en mujeres menores de 65 años sin antecedentes de enfermedad isquémica CV, con ≤ 1 factor de riesgo CV; a pesar de esto, se dejó de comercializar en E.U.A. en 2022.³⁴

Mosaprida

Diarrea, cefalea, flatulencias, náusea, mareo, fatiga, palpitaciones y prolongación del QT por bloquear el canal de hERG K⁺.³⁴

Cisaprida

Tiene el potencial de causar arritmias ventriculares al bloquear el canal de hERG K⁺ ocasionando prolongación del QT, siendo consecuencia

de la pobre selectividad de los receptores 5-HT₄ (<10 veces) en relación con su afinidad por el canal hERG K⁺. Se debe tomar en cuenta que existen situaciones que aumentan el riesgo de arritmias cardiacas, especialmente, en pacientes pediátricos, insuficiencia renal (debido a la falta de excreción), en adultos mayores o por interacciones medicamentosas.¹

Velusetrag, Naronaprida y Minesaprida

Diarrea, náusea, cefalea y dolor abdominal.³⁷

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

La prucaloprida presenta un bajo potencial de interacción farmacocinética. La prucaloprida no inhibe la vía metabólica del CYP450 en los estudios *in vitro*. También el tegaserod es seguro y no hay datos de interacciones medicamentosas ya que no existe inhibición de las isoenzimas CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 y CYP3A4 del citocromo P450.⁴¹

En pacientes que toman mosaprida en conjunto con antiarrítmicos de la clase I (antagonistas de los canales de sodio: quinidina, flecainida), sobre todo en presencia de alteraciones hidroelectrolíticas, se recomienda realizar control mediante electrocardiograma.^{41,42}

La principal vía metabólica de cisaprida es a través del CYP3A4. El uso concomitante de medicamentos que inhiben significativamente estas enzimas puede resultar en un aumento significativo de los niveles plasmáticos de cisaprida, incrementando el riesgo de prolongación del intervalo QT y de arritmias cardiacas. Están contraindicados los medicamentos que se conoce prolongan el intervalo QT. Ejemplos de estos incluyen ciertos antiarrítmicos de la clase IA (quinidina, disopiramida y procainamida) y clase III (amiodarona y sotalol), antidepresores tricíclicos (amitriptilina), algunos medicamentos antipsicóticos (las fenotiacinas), antihistamínicos (astemizol y terfenadina), antimicóticos azólicos, antibióticos macrólidos (eritromicina, claritromicina), inhibidores de proteasas VIH y con la coadministración de jugo de toronja.⁴³

Velusetrag, naronaprida y minesaprida son seguros y no se han reportado interacciones farmacológicas.⁴¹

DOSIS Y DISPONIBILIDAD EN MÉXICO

Medicamento	Indicación	Dosis	Disponibilidad en México
Prucaloprida	Estreñimiento Gastroparesia	1, 2 y 4 mg/d v.o. 2 y 4 mg/d v.o.	Sí
Tegaserod	SII-E Estreñimiento	6 mg b.i.d v.o. 6-12 mg/d v.o.	NO
Mosaprida	Dispepsia funcional	5 mg t.i.d v.o.	Sí
Cisaprida	Dispepsia funcional Gastroparesia	10 mg t.i.d v.o. 10 mg t.i.d v.o	Sí
Velusetrag	Gastroparesia Estreñimiento	5 mg/d v.o. 15, 30 y 50 mg/d v.o.	NO
Naronaprida	Estreñimiento	80 mg b.i.d v.o	NO
Minesaprida	SII-E	12 y 40 mg/d v.o	NO

ABREVIATURAS

• **5-HT**: 5-Hidroxitriptamina • **b.i.d**: Dos veces al día • **CE**: Células Enterocromafines
 • **CV**: Cardiovasculares • **CYP**: Citocromo P • **DF**: Dispepsia Funcional • **EA**: Eventos Adversos
 • **EC**: Estreñimiento Crónico • **ECA**: Ensayos Clínicos Aleatorizados • **ECE**: Evacuaciones Completas Espontáneas • **ERGE**: Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico • **FDA**: Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos • **GP**: Gastroparesia • **hERG K+**: Gen Humano Relacionado con el Gen Ether-a-Go-Go de los Canales de Potasio • **IBP**: Inhibidor de Bomba de Protones • **I.C**: Intervalo de Confianza • **MAR**: Manometría de Alta Resolución • **mg/d**: miligramos al día • **SII**: Síndrome de Intestino Irritable • **SII-E**: Síndrome de Intestino Irritable con Estreñimiento • **RM**: Razón de Momios • **RR**: Riesgo Relativo • **t.i.d**: tres veces al día • **VG**: Vaciamiento Gástrico • **VIH**: Virus de Inmunodeficiencia Humana.

REFERENCIAS

1. Manabe N, Wong BS, Camilleri M. New-generation 5-HT₄ receptor agonists: potential for treatment of gastrointestinal motility disorders. *Expert Opin Investig Drugs*. 2010;19(6):765-75.
2. Gershon MD, Tack J. The serotonin signaling system: from basic understanding to drug development for functional disorders. *Gastroenterology*. 2007;132(1):397-414.
3. Tack J, Camilleri M, Chang L, et al. Systematic review: cardiovascular safety profile of 5-HT₄ agonists developed for gastrointestinal disorders. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35(7):745-767.
4. Carbone F, Van den Houte K, Clevers E, et al. Prucalopride in gastroparesis: a randomized placebo-controlled crossover study. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(8):1265-1274.

5. Andrews CN, Woo M, Buresi M, et al. Prucalopride in diabetic and connective tissue disease-related gastroparesis: randomized placebo-controlled crossover pilot trial. *Neurogastroenterol Motil.* 2021;33(1):e13958.
6. Coremans G, Kerstens R, De Pauw M, Stevens M. Prucalopride is effective in patients with severe chronic constipation in whom laxatives fail to provide adequate relief. Results of a double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Digestion.* 2003;67(1–2):82-89.
7. Tack J, van Outryve M, Beyens G, Kerstens R, Vandeplassche L. Prucalopride (Resolor) in the treatment of severe chronic constipation in patients dissatisfied with laxatives. *Gut.* 2009;58(3):357- 365.
8. Camilleri M, Kerstens R, Rykx A, Vandeplassche L. A placebo-controlled trial of prucalopride for severe chronic constipation. *N Engl J Med.* 2008;358(22):2344-2354.
9. Quigley EM, Vandeplassche L, Kerstens R, Ausma J. Clinical trial: the efficacy, impact on quality of life, and safety and tolerability of prucalopride in severe chronic constipation—a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29(3):315-328.
10. Ke M, Zou D, Yuan Y, et al. Prucalopride in the treatment of chronic constipation in patients from the Asia-Pacific region: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurogastroenterol Motil.* 2012;24(11):999-e541.
11. Piessevaux H, Corazziari E, Rey E, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of long-term treatment with prucalopride. *Neurogastroenterol Motil.* 2015;27(6):805-815.
12. Yiannakou Y, Piessevaux H, Bouchoucha M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of prucalopride in men with chronic constipation. *Am J Gastroenterol.* 2015;110(5):741-748.
13. Müller-Lissner S, Rykx A, Kerstens R, Vandeplassche L. A double-blind, placebo-controlled study of prucalopride in elderly patients with chronic constipation. *Neurogastroenterol Motil.* 2010;22(9):991- 998, e255.
14. Staller K, Hinson J, Kerstens R, Spalding W, Lembo A. Efficacy of prucalopride for chronic idiopathic constipation: an analysis of participants

- with moderate to very severe abdominal bloating. *Am J Gastroenterol*. 2022;117(1):184-188.
15. Sloots CE, Rykx A, Cools M, Kerstens R, De Pauw M. Efficacy and safety of prucalopride in patients with chronic noncancer pain suffering from opioid-induced constipation. *Dig Dis Sci*. 2010;55(10):2912-2921
 16. Krogh K, Jensen MB, Gandrup P, et al. Efficacy and tolerability of prucalopride in patients with constipation due to spinal cord injury. *Scand J Gastroenterol*. 2002;37(4):431-436.
 17. 159. Boeckxstaens GE, Bartelsman JF, Lauwers L, Tytgat GN. Treatment of GI dysmotility in scleroderma with the new enterokinetic agent prucalopride. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(1):194-197.
 18. 160. Emmanuel AV, Kamm MA, Roy AJ, Kerstens R, Vandeplassche L. Randomised clinical trial: the efficacy of prucalopride in patients with chronic intestinal pseudo-obstruction—a double-blind, placebo-controlled, crossover, multiple n = 1 study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35(1):48-55.
 19. 161. Jandee S, Wetwittayakhleng P, Boonsri P. Efficacy of prucalopride in critically ill patients with paralytic ileus: a pilot randomized double-blind placebo-controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021;36(2):362-366.
 20. Gong J, Xie Z, Zhang T, et al. Randomised clinical trial: prucalopride, a colonic pro-motility agent, reduces the duration of post-operative ileus after elective gastrointestinal surgery. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43(7):778-789.
 21. Vakil N, Laine L, Talley NJ, et al. Tegaserod treatment for dysmotility-like functional dyspepsia: results of two randomized, controlled trials. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(8):1906-1919.
 22. Miner PB Jr, Rodriguez-Stanley S, Proskin HM, Kianifard F, Bottoli I. Tegaserod in patients with mechanical sensitivity and overlapping symptoms of functional heartburn and functional dyspepsia. *Curr Med Res Opin*. 2008;24(8):2159-2172.
 23. Ford AC, Brandt LJ, Young C, Chey WD, Foxx-Orenstein AE, Moayyedi P. Efficacy of 5-HT₃ antagonists and 5-HT₄ agonists in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(7):1831-1843; quiz 1844.
 24. Luthra P, Camilleri M, Burr NE, Quigley EMM, Black CJ, Ford AC. Efficacy of drugs in chronic idiopathic constipation: a systematic review and

- network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019;4(11):831-844.
25. Lee JY, Kim SK, Cho KB, et al. A double-blind, randomized, multicenter clinical trial investigating the efficacy and safety of esomeprazole single therapy versus Mosapride and esomeprazole combined therapy in patients with esophageal reflux disease. *J Neurogastroenterol Motil*. 2017;23(2):218-228.
 26. Cho YK, Choi MG, Park EY, et al. Effect of mosapride combined with esomeprazole improves esophageal peristaltic function in patients with gastroesophageal reflux disease: a study using high resolution manometry. *Dig Dis Sci*. 2013;58(4):1035-1041.
 27. Hallerbäck 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(5):959-967.
 28. Yoon H, Lee DH, Lee YH, et al. Efficacy and safety of UI05MSP015CT in functional dyspepsia: a randomized, controlled trial. *Gut Liver*. 2018;12(5):516-522.
 29. Luo M, Xiong L, Zhang L, et al. Efficacy and safety of Bifidobacterium quadruple viable tablets combined with mosapride citrate in the treatment of constipation in China: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. 2023;23(1):245.
 30. Choi CH, Kwon JG, Kim SK, et al. Efficacy of combination therapy with probiotics and mosapride in patients with IBS without diarrhea: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, phase II trial. *Neurogastroenterol Motil*. 2015;27(5):705-716
 31. Fumagalli I, Hammer B. Cisapride versus metoclopramide in the treatment of functional dyspepsia. A double-blind comparative trial. *Scand J Gastroenterol*. 1994;29(1):33-37
 32. Liang L, Yu J, Xiao L, Wang G. Comparative Efficacy of Various Pharmacological Interventions in the Treatment of Functional Dyspepsia: A Network Meta-Analysis. *Dig Dis Sci*. 2022 ;67(1):187-207).
 33. Mansi C, Borro P, Giacomini M, et al. Comparative effects of levosulpride and cisapride on gastric emptying and symptoms in patients with functional dyspepsia and gastroparesis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000;14(5):561-569.

34. Bor S, Kalkan İH, Savarino E, et al. Prokinetics-safety and efficacy: The European Society of Neurogastroenterology and Motility/The American Neurogastroenterology and Motility Society expert review. *Neurogastroenterol Motil.* 2024:e14774
35. Abell TL, Kuo B, Esfandyari T, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study of the efficacy and safety of velusetrag in subjects with diabetic or idiopathic gastroparesis. *Neurogastroenterol Motil.* 2023;35(4):e14523.
36. Abell TL, Kuo B, Esfandyari T, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study of the efficacy and safety of velusetrag in subjects with diabetic or idiopathic gastroparesis. *Neurogastroenterol Motil.* 2023;35(4):e14523.
37. Palme M, Milner PG, Ellis DJ, et al. A novel gastrointestinal prokinetic, ATI- 7505, increased spontaneous bowel movements (Sbms) in a phase II, randomized, placebo-controlled study of patients with chronic idiopathic constipation (CIC). *Gastroenterology* 2010; 138: S128–9.
38. Shin A, Camilleri M, Kolar G, et al. Systematic review with meta-analysis: highly selective 5-HT₄ agonists (prucalopride, velusetrag or naronapride) in chronic constipation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;39(3):239-53.
39. Mine Y, Itakura T, Oku S, et al. DSP-6952, a novel partial 5-HT₄ receptor agonist, inhibits visceral hypersensitivity and ameliorates gastrointestinal dysfunction in experimental animals. *Eur J Pharmacol* 2018;826:123–132.
40. Fukudo S, Nakamura M, Hamatani T, et al. Efficacy and Safety of 5-HT₄ Receptor Agonist Minesapride for Irritable Bowel Syndrome with Constipation in a Randomized Controlled Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021 Mar;19(3):538-546.e8.
41. Tack J, Camilleri M, Chang L, et al. Systematic review: cardiovascular safety profile of 5-HT₄ agonists developed for gastrointestinal disorders. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35(7):745-67
42. Seto M, Koga S, Kita R, Kikuta T. QT-interval prolongation due to medication found in the preoperative evaluation. *J Dent Anesth Pain Med.* 2017 Dec;17(4):323-327
43. Quigley EM. Cisapride: what can we learn from the rise and fall of a prokinetic? *J Dig Dis.* 2011 Jun;12(3):147-56.

Capítulo 12

Neuromoduladores: Lo que el Gastroenterólogo Debe Saber

Dr. Octavio Gómez Escudero^A, Dr. Jorge Aquino Matus^B, Dr. Luis Raúl Valdovinos García^C

PUNTOS CLAVE

- La neuro modulación es un proceso fisiológico donde se regula la población de neuronas mediante señalización química.
- El neuromodulador adecuado se debe elegir basado en el síntoma principal.
- Son útiles en el tratamiento de esófago hipersensible, pirosis funcional, dolor torácico funcional, dispepsia funcional, síndrome de intestino irritable y síndrome de vómito cíclico.
- Siempre se debe comenzar con la dosis más baja posible y aumentar a tolerancia.
- Siempre se deben verificar las interacciones farmacológicas con estos medicamentos.
- Una explicación clara del por qué se recomiendan estos fármacos, además de notificar efectos adversos esperables de los mismos, es fundamental para lograr la aceptación del fármaco.

DEFINICIÓN

La actividad del tracto gastrointestinal está directamente conectada y regulada a la actividad cortical cerebral a través de vías neuronales aferentes y eferentes.¹ El eje intestino cerebro se define como la actividad integrada bidireccional entero-cortical, y cualquier alteración en este eje predispone a la generación de múltiples trastornos gastrointestinales, previamente llamados “trastornos funcionales” y recientemente denominados como “trastornos de la interacción del eje intestino-cerebro (TIEIC)”.² Los TIEIC se caracterizan por la combinación de alteraciones en la motilidad intestinal, hipersensibilidad visceral, alteración en la función inmune, aumento de la permeabilidad de la barrera

^AClínica de Gastroenterología, Endoscopia Digestiva y Motilidad Endoneurogastro, Hospital Ángeles Puebla.

^BServicio de Gastroenterología, Hospital Médica Sur, Ciudad de México.

^CDepartamento de Cirugía Experimental, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México. Sección de Estudios de Posgrado e Investigación de la Escuela Superior de Medicina del Instituto Politécnico Nacional.

intestinal y microbiota, así como procesamiento alterado del sistema nervioso central.³ Los neuroreceptores intestinales comparten los mismos neurotransmisores cerebrales y, por tanto, los fármacos psiquiátricos pueden ser utilizados para tratar, tanto enfermedades cerebrales, como intestinales.

La neuromodulación es el proceso fisiológico en el que las neuronas regulan la población y funciones de otras neuronas a través de uno o más químicos que se unen a receptores acoplados a proteína-G, e inician una señalización en cascada por segundo mensajero, que induce una señal amplia y de larga duración.¹ Los neuromoduladores son sustancias endógenas o exógenas, productos del metabolismo que, sin ser acumuladas, son liberadas por las terminales nerviosas y actúan presinápticamente, modulando la síntesis y/o liberación de un neurotransmisor.³ Los principales sistemas neuromoduladores del sistema nervioso incluyen: dopamina, serotonina, acetilcolina, histamina, noradrenalina, óxido nítrico, neuropéptidos y cannabinoides.

Los neuromoduladores (exógenos) son cualquier sustancia, molécula o dispositivo que actúa regulando la actividad de los canales iónicos y potenciales de membrana en las células neurales mediante la activación de proteínas G productoras de AMP-cíclico, de manera similar a los sistemas neuromoduladores endógenos. Independientemente de su mecanismo de acción, estos fármacos permiten la regulación de uno o más mecanismos fisiopatológicos alterados como tratamiento adyuvante en este tipo de enfermedades.³

Tabla 1. Clasificación de los neuromoduladores utilizados en la práctica clínica y su efecto de clase en el tracto gastrointestinal

Clase farmacológica	Ejemplos	Motilidad	Sensibilidad
Antidepresivos tricíclicos (ATC)	Imipramina, amitriptilina, nortriptilina, desipramina.	↓↓↓	↓↓↓
Inhibidores selectivos de recaptura de serotonina (ISRS)	Citalopram, escitalopram, sertralina, fluoxetina, paroxetina.	↑↑	X
Inhibidores de recaptura de norepinefrina y serotonina (IRNS)	Duloxetina, venlafaxina, desvenlafaxina, milnacipran.	↑/↓	↓
Antidepresivos tetracíclicos (noradrenérgicos y serotoninérgicos específicos)	Mirtazapina, mianserina, trazodona.	¿?	↓
Azapironas	Buspirona, tandospirona.	↑	X
Antipsicóticos atípicos	Levosulpirida, sulpirida, olanzapina, quetiapina, aripiprazol, bexipiprazol, flupentixol.	↑/↓	↓
Anticonvulsivantes	Carbamazepina, oxcarbazepina, lamotrigina, ácido valproico, topiramato.	¿?	¿?
Delta-ligandos	Pregabalina, gabapentina.	↓↓	↓↓

Modificado de Sobin,³ Drossman⁴ y Thiwan.⁵

Los neuromoduladores se clasifican de acuerdo con su estructura química, grupo farmacológico y sitio de acción (central o periférica). Asimismo, en relación con el sitio de acción, pueden clasificarse en centrales (ATC, ISRS, IRNS, tetracíclicos, azapironas, antipsicóticos, atípicos y anticonvulsivantes) o periféricos (delta-ligandos). En la tabla 2 se resumen los efectos de las diferentes clases.

El mecanismo de acción es variable de acuerdo a cada subgrupo, y puede incluir estimulación y/o inhibición parcial o total de uno o más transportadores o receptores pre y post-sinápticos serotoninérgicos, muscarínicos, colinérgicos o noradrenérgicos, con efectos, tanto terapéuticos (aumento o disminución en motilidad y tono gastrointestinal, acomodación gástrica, efecto antinociceptivo), como adversos (somnia, sequedad de boca, estreñimiento, diarrea, retención urinaria, ganancia ponderal), que varían dependiendo del receptor estimulado o inhibido.

Los neuromoduladores afectan vías de transmisión neural, tanto ascendente (interfieren con los circuitos cerebrales relacionados a dolor, emocionales y cognitivos, y obstaculizan la transmisión de dolor en el cuerno dorsal espinal), como descendente (control de proyecciones provenientes de diversas estructuras cerebrales, mediadas por receptores serotoninérgicos, noradrenérgicos y opioidérgicos).

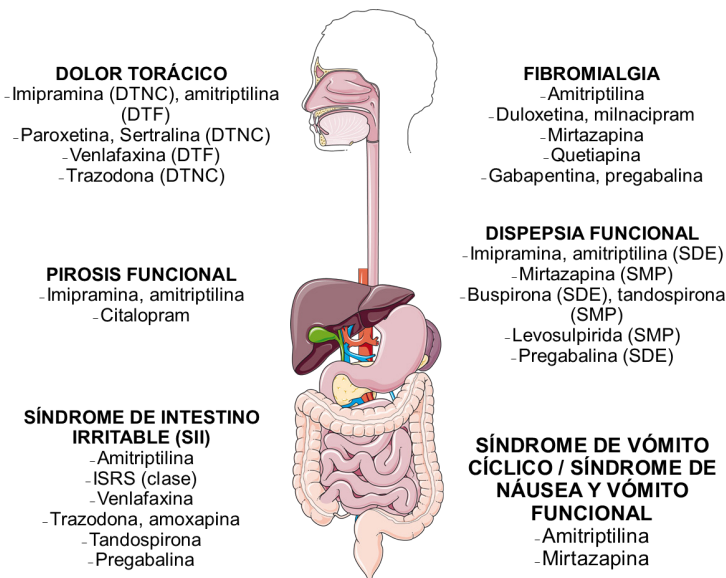


Figura 1. Evidencia de los neuromoduladores de acuerdo al trastorno del eje intestino cerebro. (DTNC: dolor torácico no cardíaco; DTF: dolor torácico funcional; SII: síndrome de intestino irritable; SDE: síndrome de dolor epigástrico; SMP: síndrome de dolor postprandial).

ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS (ATC)

Los ATC tiene indicación para el tratamiento de múltiples trastornos psiquiátricos, se ha descrito que muchos de los pacientes con TIEIC tiene comorbilidades psiquiátricas como ansiedad, estos fármacos poseen un efecto ansiolítico y pueden utilizarse para tratar las exacerbaciones de los síntomas gastrointestinales relacionadas con estrés (p. ej. hipervigilancia), tienen un efecto central para neuromodulación antinociceptiva (efecto analgésico), además, pueden afectar la motilidad y secreción intestinal por sus efectos serotoninérgicos, noradrenérgicos o anticolinérgicos.⁵ La imipramina fue el primer ATC aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) en 1959, y la amoxapina, la última en 1979.

Mecanismo de Acción

El mecanismo de acción es variable, ya que presentan antagonismo e inhibición de múltiples receptores, pre (α_2) y post-sinápticos (5-HT_{2} , 5-HT_{3} , H_1 , muscarínico-1, α_1), que se traducen en disminución de la motilidad GI (efecto colinérgico, noradrenérgico) y efecto antinociceptivo central.³

Efectos Adversos

Los principales efectos adversos como clase son somnolencia, resequeidad de boca, estreñimiento, disfunción sexual, retención urinaria, arritmias y ganancia de peso, entre otros.⁶

Interacciones Farmacológicas

Las principales interacciones farmacológicas de los ATC son con antihipertensivos (acetazolamida, diuréticos tiazídicos, clonidina, metildopa, labetalol), antipsicóticos (haloperidol, clozapina), antirretrovirales (ritonavir), ansiolíticos (alprazolam, buspirona), bloqueadores de los canales de calcio (diltiazem, verapamil, nifedipino), antihistamínicos, cimetidina, litio, baclofeno, opioides (codeína, metadona, morfina, tramadol), rifampina, metilfenidato, tolbutamida, tamoxifeno, triptanos (sumatriptán, zolmitriptán), zolpidem.

Evidencia Clínica

Los ATC pueden utilizarse de manera segura cuando el dolor es el síntoma predominante, así como en pacientes con SII con diarrea e insomnio

asociado. En un metaanálisis la razón de momios para mejorar en cualquier TIEIC fue de OR 4.2 (IC 95% 2.3-7.9), con un NNT de 3.2 (IC 95% 2.1-6.5) para mejoría de, al menos, 1 síntoma.⁷

- **Globus:** mejoría a 4 semanas con amitriptilina del puntaje GETS (Glasgow Edinburgh Throat Scale), SF-36 (social functioning), salud global, vitalidad, funcionamiento social y salud mental contra placebo.⁸
- **Pirosis funcional:** en pacientes con pirosis funcional que no mejoran con inhibidor de bomba de protones (IBP), la imipramina no mostró diferencia contra placebo para el alivio de síntomas, pero se asoció con mejor calidad de vida por puntaje SF-36.⁹
- **Dolor torácico no cardiaco/funcional:** reducción significativa del dolor torácico en 52% de pacientes con imipramina contra clonidina o placebo.¹⁰
- **Dispepsia funcional:** mejoría en los síntomas globales de dispepsia con imipramina (63.6% vs 36.5%) contra placebo (NNT 4). La nortriptilina no demostró mejoría sintomática, ni en calidad de vida contra placebo.¹¹ La amitriptilina alcanzó alivio en 53% de los casos contra escitalopram (38%) o placebo (40%), y en pacientes con dispepsia funcional tipo distrés postprandial la RM fue de 3 (IC 95% 1.1-9.0).¹² En una revisión sistemática con metaanálisis, los ATC resultaron segundos para efectividad (RR 0.71; IC95% 0.58-0.87) y primeros cuando se incluyeron, únicamente, estudios con bajo riesgo de sesgo.¹³
- **Síndrome de vómito cíclico:** remisión completa en 17.6% y respuesta parcial de 58.8% en 17 adultos tratados con ATC.¹⁴
- **Síndrome de intestino irritable:** mejoría del dolor abdominal de ATC contra placebo con razón de riesgo (RR) de 0.59 (IC 95% 0.42-0.83).¹⁵ En el estudio ATLANTIS (Amitriptyline at Low-Dose and Titrated for Irritable Bowel Syndrome as Second-Line Treatment in primary care) (fase III) a 6 meses se reportó una reducción del IBS-SSS (IBS Severity Scoring System) a favor de amitriptilina.⁶

INHIBIDORES SELECTIVOS DE RECAPTURA DE SEROTONINA (ISRS)

La serotonina es una de las moléculas de señalización gastrointestinal más importante, utilizada por las células enterocromafines como un mensajero paracrino de transducción sensorial. Es sintetizada a partir de dos hidroxilasas de triptófano (TpH₁ y TpH₂), y es inactivada hacia los enterocitos o neuronas mediante las proteínas transportadoras de serotonina (SERT).¹⁶ Debido a la existencia de múltiples subtipos de receptores de serotonina, los distintos fármacos pueden ejercer funciones de regulación de motilidad, secreción y sensación.

Mecanismo de Acción

El mecanismo de acción de los ISRS es a través del bloqueo selectivo del transportador 5-HT presináptico, resultando en aumento de la motilidad gastrointestinal, pero sin efecto significativo sobre la sensibilidad (poco efecto analgésico).¹⁷

Efectos Adversos

Los principales efectos adversos reportados son diarrea, agitación, insomnio, diaforesis nocturna, cefalea, pérdida de peso y disfunción sexual.⁶

Interacciones Farmacológicas

Las principales interacciones farmacológicas de los ISRS son con alfa2-adrenérgicos (tizanidina), analgésicos (aspirina), anorexigénicos (fen-termina, sibutramina), antiarrítmicos (flecainida, profapefona, lidocaína, quinidina), antibióticos (claritromicina, eritromicina, linezolid), anticoagulantes (apixabán, dabigatrán, riaroxabán, warfarina), antiepilépticos (barbitúricos, carbamacepina, fenobarbital, fenitoína, valproato, topiramato), antidepresivos (bupropión, duloxetina, venlafaxina, trazodona, mirtazapina, amitriptilina, desipramina, imipramina), antieméticos (dolasetrón, granisetrón, ondansetrón, alosetrón), antifúngicos (fluconazol, ketoconazol, terbinafina), antihistamínicos (difenhidramina), antiparkinsonianos (bentropina, prociclidina), antiplaquetarios (clopidogrel), antipsicóticos (clorpromazina, haloperidol, clozapina, olanzapina, paliperidona, risperidona, ziprasidona, aripiprazol), antirretrovirales (efavirenz, nevirapina, darunavir/ritonavir, fosamprenavir/ritonavir, ritonavir), antituberculosis (rifampina), ansiolíticos (alprazolam, bromazepam, diazepam, buspirona), beta-bloqueadores (metoprolol, propranolol, pindolol), cafeína, bloqueadores de los canales de calcio (nifedipino, verapamil), diltiazem, digoxina, prednisona, ergotamina, cimetidina, zolpidem, cilcosporina, metoclopramida, opioides (codeína, oxicodona, hidrocodona), dextrometorfano, metadona, morfina, tramadol), sildenafil, estatinas (lovastatina, simvastatina, pravastatina), triptanos (rizatriptán, sumatriptán), liotironina y litio.

Evidencia Clínica

Debido a que el efecto sobre sensibilidad visceral no es significativo, se recomienda utilizarlos en aquellos pacientes con un predominio mayor

de ansiedad e hipervigilancia, así como con trastorno obsesivo-compulsivo y fobias.

- **Globus:** mejoría de los síntomas por la disminución de la presión del esfínter esofágico superior en el grupo con paroxetina (80.6%), contra amitriptilina (59.3%) y placebo (30.4%), pero con mayor tasa de suspensión por efectos adversos (44.1%).¹⁸
- **Pirosis funcional:** mejoría de los síntomas de reflujo a 6 meses del 61.5% de los pacientes con escitalopram contra 33.3% con placebo.¹⁹ En pacientes sanos con hipersensibilidad esofágica, el citalopram intravenoso aumentó el umbral sensitivo durante la distensión del balón esofágico y el tiempo, hasta la percepción de pirosis.²⁰ La fluoxetina fue superior al omeprazol y placebo para los días libres de pirosis en pacientes con endoscopia normal y falla previa a IBP.²¹
- **Dolor torácico no cardíaco/funcional:** la sertralina redujo el dolor torácico diario contra placebo.²² La paroxetina no fue superior a placebo contra terapia cognitiva conductual.²³
- **Dispepsia funcional:** mejoría del puntaje Hong Kong dyspepsia index (HKDI) con sertralina a 8 semanas contra placebo.²⁴ La paroxetina resultó inferior a la mirtazapina en pacientes con dispepsia funcional y pérdida de peso.²⁵
- **Síndrome de vómito cíclico:** mejoría con fluoxetina en una mujer de 15 años con trastorno de ansiedad generalizada.²⁶ Sin evidencia en estudios clínicos o guías de práctica clínica.²⁷
- **Síndrome de intestino irritable:** sin mejoría de síntomas en 45.5% de los pacientes en el grupo de ISRS contra 67.2% en el grupo placebo, con un RR de no mejora de 0.68 (IC 95% 0.51-0.91).¹⁵ Mejoría global con paroxetina contra placebo (63.3% vs 26.3%; $p=0.01$) sin mejoría en dolor abdominal, distensión y funcionamiento social.²⁸ La fluoxetina se asoció a una alta tasa de abandono por efectos adversos (68%) sin mejoría en dolor abdominal.²⁹ Pueden considerarse como tratamiento adyuvante en los casos de SII con depresión.

INHIBIDORES DE RECAPTURA DE NOREPINEFRINA Y SEROTONINA (IRNS)

Hasta una de cada 5 prescripciones de ISRS/IRNS en EE. UU. son bajo indicaciones no aprobadas ("off-label") y la mayoría para el tratamiento del dolor crónico.³⁰ El grado de actividad serotoninérgica en relación con la inhibición de recaptura noradrenérgica (NA) difiere entre los fármacos individuales en esta clase.⁵ Su perfil de seguridad es más favorable que los ATC, y son el grupo farmacológico de elección para el tratamiento de dolor crónico, incluyendo el dolor neuropático y los síndromes somáticos funcionales como fibromialgia.

Mecanismo de Acción

El mecanismo de acción de los IRNS es a través del bloqueo del transportador 5-HT y de noradrenalina presináptico. La venlafaxina exhibe bloqueo 5-HT a dosis bajas e inhibición de recaptura noradrenérgica a dosis altas (>225 mg), la duloxetina tiene la misma afinidad por los transportadores 5-HT y NA, mientras el milnacipran tiene un efecto mayor inhibitorio de recaptura NA.⁴ Los efectos antinociceptivos de los IRNS parecen ser superiores a los ISRS.³¹

Efectos Adversos

Los principales efectos adversos reportados son náusea, agitación, mareo, prurito, hipertensión, trastornos de sueño, fatiga y disfunción hepática.³²

Interacciones Farmacológicas

Las principales interacciones farmacológicas de los IRNS son con clonidina, aspirina, antiarrítmicos (flecainida, propafenona, quinidina), antibióticos (ciprofloxacino, claritromicina, linezolid), anticoagulantes (warfarina, dabigatrán, rivaroxabán, apixabán), antidepresivos (paroxetina, fluoxetina, fluvoxamina, bupropión, trazodona, mirtazapina, imipramina, desipramina, fenelezina), antifúngicos (fluconazol, itraconazol, ketoconazol), difenhidramina, antiplaquetarios (clopidogrel), antipsicóticos (haloperidol, clozapina, risperidona), antirretrovirales (delavirdina, efavirenz, indinavir, ritonavir), propranolol, bloqueadores de canales de calcio (nicardipino, verapamil), cimetidina, zolpidem, opioides (meperidina, tramadol), hierba de San Juan, estimulantes (dextrometanfetamina, metilfenidato), triptanos rizatriptán, simatriptán.

Evidencia Clínica

La comorbilidad psiquiátrica (p.ej. depresión) y síndromes somáticos funcionales (p.ej. fibromialgia) son frecuentes en los TIEIC, se recomienda utilizar este grupo de fármacos en trastornos asociados con predominio de dolor.

- **Globus:** sin evidencia en estudios clínicos.
- **Pirosis funcional:** sin evidencia en estudios clínicos.
- **Dolor torácico no cardíaco/funcional:** mejoría sintomática con venlafaxina contra placebo (52% vs 4%) pero 52% reportó efectos adversos.³³

- **Dispepsia funcional:** sin mejoría global ni síntomas individuales con venlafaxina contra placebo a 20 semanas.³⁴
- **Síndrome de vómito cíclico:** sin evidencia en estudios clínicos o guías de práctica clínica.²⁷
- **Síndrome de intestino irritable:** mejoría de síntomas y calidad de vida a 12 semanas de duloxetina en combinación con mebeverina.³⁵

ANTIDEPRESIVOS TETRACÍCLICOS (NORADRENÉRGICOS Y SEROTONINÉRGICOS ESPECÍFICOS)

Este grupo particular de neuromoduladores tiene un perfil de seguridad más favorable respecto a ATC, manteniendo su efecto antidepressivo.³⁶ Existe evidencia muy limitada sobre los efectos de los antidepressivos tetracíclicos en la motilidad y sensibilidad gastrointestinal.⁴

Mecanismo de Acción

Los antidepressivos tetracíclicos incrementan la actividad noradrenérgica con un incremento específico de la actividad serotoninérgica a través del antagonismo neuronal presináptico de los auto y hetero receptores de NA y 5HT. Los efectos antidepressivos resultan del antagonismo 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C}, mientras que los efectos gastrointestinales resultan del antagonismo 5-HT₃.⁴ La mirtazapina a dosis bajas exhibe antagonismo H1, lo que causa sedación, mientras que el antagonismo 5-HT_{2C} estimula el apetito e incremento de peso.³⁶

Efectos Adversos

Los principales efectos adversos son sedación, cefalea, resequedad de boca y ganancia ponderal.³⁶

Interacciones Farmacológicas

Las principales interacciones farmacológicas son con antibióticos (linezolid), anticoagulantes (warfarina), antiepilépticos (carbamazepina, fenitoína), antidepressivos (fluoxetina, sertralina, fluvoxamina, venlafaxina, fenelzina, tranilcipromina, rasagilina, selegilina), antieméticos (dolasetrón, granisetrón, ondasetrón), antifúngicos (ketoconazol), antihipertensivos (clonidina, guanabenz, guanfacina), antiplaquetarios

(clopidogrel), antipsicóticos (olanzapina), depresores del sistema nervioso central (SNC) (alcohol, benzodiazepinas, opioides), antagonista receptores de histamina tipo 2 (H2) (cimetidina), azul de metileno, opioides (tramadol), estimulantes (dextroanfetamina, metilfenidato, fentermina) y tabaco.

Evidencia Clínica

Debido a su perfil de seguridad y efectos adversos, pueden utilizarse en pacientes con pérdida de peso, insomnio y náusea.

- **Globus:** sin evidencia en estudios clínicos.
- **Pirosis funcional:** sin evidencia en estudios clínicos.
- **Dolor torácico no cardíaco/funcional:** mejoría global y del dolor con trazodona contra placebo en pacientes con trastornos motores esofágicos.³⁷
- **Dispepsia funcional:** la mirtazapina mejoró la saciedad, calidad de vida, ansiedad y pérdida de peso a 8 semanas contra placebo.³⁸
- **Síndrome de vómito cíclico:** remisión completa en 3 de 8 pacientes con mirtazapina.³⁹
- **Síndrome de intestino irritable:** mejoría del dolor a 7 semanas con mianserina contra placebo.⁴⁰ En un estudio retrospectivo, la trazodona alcanzó mejoría de síntomas en 43% y remisión completa en 33%.⁴¹

AZAPIRONAS

Las azapironas son una clase de fármacos con efectos ansiolíticos, antidepresivos y antipsicóticos y, usualmente, se utilizan como tratamiento adyuvante a otros antidepresivos (p.ej. ISRS). La buspirona ha mostrado efectos sobre la contractilidad esofágica y acomodación gástrica.⁴

Mecanismo de Acción

La buspirona es un agonista pre y postsináptico parcial del receptor 5HT₁, también tiene cierta afinidad al receptor 5HT₂ y moderada afinidad a los receptores de dopamina receptor de dopamina tipo 2 (D₂).⁵ La tandospirona muestra un mecanismo de acción similar a la buspirona.⁴

Interacciones farmacológicas

Los principales efectos adversos son antibióticos (claritromicina, eritromicina, linezolid), antidepresivos (fluoxetina, fluvoxamina, trazodona, amitriptilina, clomipramina), antifúngicos (itraconazol, ketoconazol), antipsicóticos (haloperidol), antirretrovirales (indinavir, ritonavir), rifampin, diazepam, bloqueadores de canales de calcio (diltiazem, verapamil), ciclosporina.

Evidencia Clínica

Debido al perfil de uso en combinación con otros antidepresivos, sus efectos se han observado como tratamiento coadyuvante de ansiedad y ataques de pánico en pacientes con TIEIC. Las azapironas no alteran la sensibilidad visceral.⁴²

- **Globus:** sin evidencia en estudios clínicos.
- **Pirosis funcional:** sin evidencia en estudios clínicos.
- **Dolor torácico no cardiaco/funcional:** sin evidencia en estudios clínicos.
- **Dispepsia funcional:** la buspirona redujo a 4 semanas la severidad de síntomas de dispepsia contra placebo, así como síntomas individuales de saciedad temprana y distensión.⁴³ En pacientes con ansiedad, la tandospirona contra placebo mejoró los síntomas gastrointestinales de manera global.⁴⁴ La tandospirona contra placebo mejoró a 4 semanas el dolor y distensión abdominal superior.⁴⁵
- **Síndrome de vómito cíclico:** sin evidencia en estudios clínicos.
- **Síndrome de intestino irritable:** mejoría sintomática en un hombre de 28 años con buspirona en monoterapia.⁴⁶ La combinación de tandospirona con pinaverio contra placebo mejoró a 8 semanas el dolor abdominal y diarrea.⁴⁷

ANTIPSIKÓTICOS ATÍPICOS

También conocidos como antipsicóticos de segunda generación, son un grupo de medicamentos utilizados para los trastornos psiquiátricos severos, incluyendo trastorno bipolar y ansiedad generalizada, así como esquizofrenia, depresión mayor, anorexia nerviosa y agitación psicótica, entre otros. Es un grupo heterogéneo no relacionados entre sí, sin embargo, se agrupa debido a que su mecanismo de acción es distinto a los antipsicóticos típicos (p.ej. haloperidol, clorpromazina). En gastroenterología su uso está reservado a indicaciones muy particulares.

Mecanismo de Acción

El mecanismo de acción principal es el antagonismo de los receptores de dopamina D_2 , además del agonismo parcial D_2 (amisulpirida, levosulpirida), agonismo parcial $5-HT_{1A}$ (quetiapina) y antagonismo $5-HT_{2A}$ (olanzapina, quetiapina).⁴ Todos estos mecanismos de acción "adicionales" reducen el riesgo de efectos adversos (extrapiramidales). El efecto sobre motilidad y sensibilidad visceral se ha observado, principalmente, con levosulpirida.

Efectos Adversos

Los principales efectos adversos incluyen sedación, mareo, hiperprolactinemia, ganancia ponderal, diabetes mellitus, hiperlipidemia y disbiosis intestinal.

Interacciones Farmacológicas

Las principales interacciones farmacológicas son con inhibidores de acetilcolinesterasa (donepezil, rivastigmina), bloqueadores alfa1-adrenérgicos (doxazosin, prazosin, terazosin), antiarrítmicos (amiodarona, quinidina), antibióticos (ciprofloxacino, levofloxacino, moxifloxacino, norfloxacino, claritromina, eritromicina, tetraciclina), warfarina, antiépilépticos (carbamacepina, lamotrigina, oxcarbamaceína, fenobarbital, fenitoína, topiramato, valproato), antidepresivos (citalopram, escitalopram, fluoxetina, paroxetina, sertralina, bupropión, venlafaxina, trazodona, mirtazapina, amitriptilina), antifúngicos (fluconazol, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, terbinafina), difenhidramina, antihipertensivos (clonidina, lisinopril), antiparkinsonianos (levodopa, pramipexol), antirretrovirales (delavirdinac, efavirenz, nevirapina, atazanavir, indinavir, fosamprenavir, lopinavir, ritonavir), antituberculosis (rifabutina, rifampina), benzodiacepinas (clonazepam, diazepam, lorazepam, midazolam, buspirona) bloqueadores de canales de calcio (diltiazem, verapamil), disulfiram, furosemida, prednisona, agonistas H_2 (cimetidina, ranitidina), litio, opioides (metadona, tramadol), metoclopramida, antiarrítmicos (amiodarona, sotalol), antimaláricos (cloroquina, mefloquina), dolasetrón, estatinas (lovastatina, simvastatina), estimulantes (anfetamina, modafinil) y hierba de San Juan.

Evidencia Clínica

Los escenarios clínicos del uso de antipsicóticos atípicos es limitado.

- **Globus:** sin evidencia en estudios clínicos. Un estudio retrospectivo reportó que el uso de 2 o más fármacos anticolinérgicos (p.ej. olanzapina) incrementó el riesgo de globus con una RM de 3.52.⁴⁸
- **Pirosis funcional:** sin evidencia en estudios clínicos.
- **Dolor torácico no cardíaco/funcional:** sin evidencia en estudios clínicos.
- **Dispepsia funcional:** la levosulpirida mejoró los síntomas globales y redujo el tiempo de vaciamiento gástrico contra placebo.⁴⁹ En un metaanálisis la sulpirida o levosulpirida reportaron una mayor eficacia (RR=0.49; IC 95% 0.36-0.69), sin embargo, la calidad de los estudios fue baja y, únicamente, se incluyeron 86 pacientes.¹³
- **Síndrome de vómito cíclico:** sin evidencia en estudios clínicos. La olanzapina, por su efecto antiemético, puede considerarse adyuvante a los ATC, ISRS e IRNS.⁴
- **Síndrome de intestino irritable:** la quetiapina a dosis bajas reportó alivio global de síntomas en 54% de los pacientes, sin embargo, la tasa de abandono fue 52.3% por efectos adversos (somnia).⁵⁰ Tanto la quetiapina, como la olanzapina, pueden utilizarse como adyuvantes en pacientes con SII y fibromialgia.⁵¹

ANTICONVULSIVANTES

Los anticonvulsivantes son un grupo heterogéneo de fármacos que favorecen la inhibición sobre la excitación neuronal, reduciendo el desarrollo de crisis convulsivas. El uso de anticonvulsivantes en gastroenterología se limita a escenarios particulares.

Mecanismo de Acción

Existen 8 grupos de fármacos anticonvulsivantes de acuerdo con su mecanismo de acción, incluyendo a los bloqueadores de los canales de sodio de activación repetitiva (fenitoína, carbamazepina, oxcarbazepina), potenciadores ácido gamma-aminobutírico (GABA) (fenobarbital, benzodiacepinas), moduladores del glutamato (topiramato, lamotrigina, felbamato), bloqueadores de los canales de calcio T (etosuximida, ácido valproico), bloqueadores de los canales de calcio N y L (lamotrigina, topiramato, zonisamida, ácido valproico), moduladores de la corriente H (gabapentina, lamotrigina), inhibidores de anhidrasa carbónica (topiramato, zonisamida) y bloqueadores de sitios de unión específicos (gabapentina, levetiracetam).

Efectos Adversos

Los principales efectos adversos incluyen somnolencia, mareo, aumento de peso, inducción enzimática, alteraciones visuales, toxicodermas, hepatotoxicidad, nefrotoxicidad, inducción de lupus eritematoso sistémico, trastornos del movimiento y prurito, entre otros.⁵²

Interacciones Farmacológicas

Las principales interacciones farmacológicas son con antidepresivos y antipsicóticos (haloperidol, risperidona, clorpromazina, clomipramina, sertralina, fluoxetina), anticonceptivos orales, antimicrobianos (macrólidos, rifampicina, isoniazida, doxiciclina), antivirales (indinavir), antifúngicos (itraconazol), anti-parasitarios (metronidazol, praziquantel), probenecid, cimetidina, salicilatos, naproxeno, warfarina, antineoplásicos (ciclofosfamida, irinotecán, metotrexato, tamoxifeno), inunosupresores (ciclosporina, tracolimus), antagonistas de los canales de calcio, tiroxina, opioides (fentanilo), entre otros.⁵³

Evidencia Clínica

Los anticonvulsivantes tienen un efecto potencial en analgesia, sin embargo, una revisión sistemática, que fue retractada, no mostró evidencia sobre efectividad en dolor agudo o crónico, debido a que los autores consideraron la información publicada como engañosa.⁵⁴ Por lo tanto, la evidencia en estudios clínicos es limitada.

- **Globus:** sin evidencia en estudios clínicos.
- **Pirosis funcional:** sin evidencia en estudios clínicos.
- **Dolor torácico no cardíaco/funcional:** sin evidencia en estudios clínicos.
- **Dispepsia funcional:** sin evidencia en estudios clínicos
- **Síndrome de vómito cíclico:** en una serie de 20 casos de pacientes que fallaron a ATC y recibieron levetiracetam o zonisamida, se alcanzó la remisión completa en 4 pacientes (20%) y moderada en 15 (75%), con una reducción en el número de eventos de vómito de 1.3 ± 0.3 a 0.2 .⁵⁵ Reportes de caso aislados para topiramato como profilaxis.⁵⁶
- **Síndrome de intestino irritable:** sin evidencia en estudios clínicos.

DELTA-LIGANDOS

Los delta-ligandos (gabapentina, pregabalina) pertenecen al grupo de los anticonvulsivantes, pero también guardan actividad ansiolítica. Se

clasifican también dentro de los neuromoduladores periféricos, aunque la pregabalina ha demostrado alteración en la conectividad cerebral con efecto analgésico central. Entre las diversas indicaciones terapéuticas de este grupo farmacológico se encuentra el dolor neuropático, epilepsia, síndrome de piernas inquietas y fibromialgia, entre otros.⁵⁷

Mecanismo de Acción

Los delta-ligandos bloquean la subunidad $\alpha 2$ -delta de los canales de calcio presinápticos dependientes de voltaje en el cuerno dorsal medular, por lo tanto, se consideran neuromoduladores periféricos. No muestran efecto sobre la motilidad intestinal.

Efectos Adversos

Los principales efectos adversos son sedación, cefalea, vértigo, ganancia ponderal y edema periférico.⁵⁸

Interacciones Farmacológicas

Las principales interacciones farmacológicas son con opioides (oxicodona, fentanilo, morfina), etanol, benzodiacepinas (lorazepam), antihistamínicos (doxilamina, difenhidramina, meclizina, hidroxicina), barbitúricos (fenobarbital), baclofeno, antipsicóticos (olanzapina), glitazonas (rosiglitazona), inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) (captopril, enalapril), ácido etacrínico, cafeína, losartán, fenitoína, mefloquina, óxido de magnesio, cimetidina, naproxeno y sevelamer.

Evidencia Clínica

Debido a su perfil de seguridad y neuromodulación periférica, pueden utilizarse en pacientes con fibromialgia, trastorno de ansiedad generalizado o dolor neuropático asociado.

- **Globus:** remisión completa con gabapentina en 57% de pacientes que fallaron previamente a IBP y mejoría clínica en 75% bajo tratamiento concomitante con IBP.⁵⁹ La pregabalina mejoró los síntomas en 10 de 12 pacientes a 1 mes con neuropatía sensorial laríngea.⁶⁰
- **Pirosis funcional:** la pregabalina previno el desarrollo de hiperalgesia en el esófago proximal inducida por ácido en pacientes sanos.⁶¹

- **Dolor torácico no cardíaco/funcional:** sin evidencia en estudios clínicos. El síndrome de discontinuación de pregabalina puede cursar con dolor torácico.⁶²
- **Dispepsia funcional:** mejoría global y de calidad de vida con pregabalina contra placebo a 4 semanas (70.6% vs 42.1%).⁶³ La gabapentina como adyuvante a omeprazol mejoró los síntomas globales contra omeprazol.⁶⁴ La tasa de abandono por efectos adversos es 11.3%.⁶⁵
- **Síndrome de vómito cíclico:** sin evidencia en estudios clínicos. Reportes de casos aislados con gabapentina profiláctica.⁵⁶
- **Síndrome de intestino irritable:** la gabapentina aumentó el umbral de distensión, molestia y dolor rectal con baróstatato en pacientes con síndrome de intestino irritable subtipo diarrea (SII-D).⁶⁶ Asimismo, la pregabalina normalizó el umbral de sensación de distensión con baróstatato en pacientes con síndrome de intestino irritable (SII) e hipersensibilidad rectal.⁶⁷

En la tabla 2 se resumen las dosis de los neuromoduladores disponibles en México.

Tabla 2. Posología de los neuromoduladores disponibles en México

Antidepresivos tricíclicos (ATC)	
Amitriptilina	25-150 mg VO QD
Imipramina	25-150 mg VO QD
Nortriptilina	25-150 mg VO QD
Inhibidores selectivos de recaptura de serotonina (ISRS)	
Citalopram	10-40 mg VO QD
Escitalopram	5-20 mg VO QD
Fluoxetina	10-40 mg VO QD
Paroxetina	10-40 mg VO QD
Sertralina	50-150 mg VO QD
Inhibidores de recaptura de norepinefrina y serotonina (IRNS)	
Duloxetina	30-90 mg VO QD
Venlafaxina	75-225 mg VO QD
Desvenlafaxina	50-200 mg VO QD
Antidepresivos tetracíclicos (noradrenérgicos y serotoninérgicos específicos)	
Mirtazapina	7.5-45 mg VO QD
Trazodona	75-150 mg VO QD
Azapironas	
Buspirona	5-30 mg VO QD

Antipsicóticos atípicos	
Levosulpirida	25-75 mg VO QD (en 3 tomas)
Sulpirida	100-300 mg VO QD
Olanzapina	2.5-10 mg VO QD
Quetiapina	2.5-200 mg VO QD
Anticonvulsivantes	
Levetiracetam	1000-3000 mg VO QD (en 2 tomas)
Delta-ligandos	
Gabapentina	600-3600 mg VO QD
Pregabalina	25-300 mg VO QD

En ocasiones, puede combinarse más de un tipo de neuromoduladores de diferente mecanismo y sitio de acción. La selección apropiada del neuromodulador con base en el síntoma principal, perfil de efectos adversos y comorbilidades psicológicas, es una parte integral en el manejo de estos pacientes complejos.

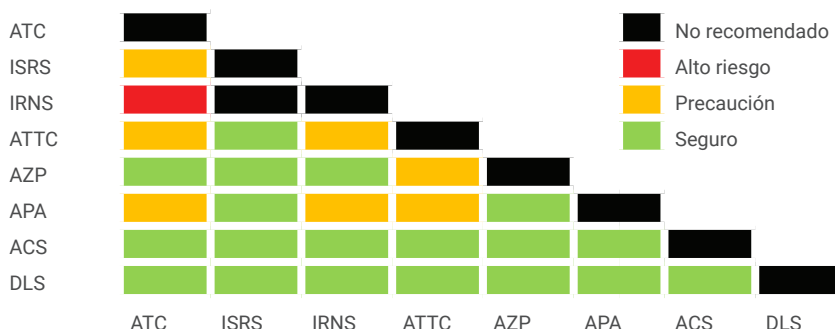


Figura 2. Combinaciones potenciales de los neuromoduladores. No se recomienda combinar dos o más neuromoduladores de la misma clase. Existe alto riesgo de síndrome serotoninérgico, riesgo de caídas y/o disminución del umbral convulsivo con la combinación de ISRS con IRNS. (ATC: Antidepresivos tricíclicos (ATC), ISRS: Inhibidores selectivos de recaptura de serotonina (ISRS), IRNS: Inhibidores de recaptura de norepinefrina y serotonina (IRNS), ATTC: Antidepresivos tetracíclicos, AZP: Azapironas, APA: Antipsicóticos atípicos, ACS: Anticonvulsivantes, DLS: Delta-ligandos) *Figura cortesía de la Dra. Joanna Jiménez Pavón MSc.*

EL EFECTO PLACEBO

El efecto placebo es un fenómeno influenciado por múltiples factores, relacionado con el contexto psicosocial sobre la administración de un placebo (sustancia o acción inactiva que se parece a un fármaco o tratamiento médico).⁶⁸ El efecto placebo en gastroenterología y, especialmente, en

los TIEIC, puede alcanzar entre 6-72% para dispepsia, y 3-84%, para síndrome de intestino irritable.⁶⁹ Se han propuesto diversos mecanismos para la mejoría sintomática con placebo sobre náusea y dolor visceral, así como algunos factores asociados como sexo, edad, personalidad y carga genética.⁷⁰

CONCLUSIONES

Los neuromoduladores, como se ha demostrado a través del texto, son fármacos útiles en el manejo de los TIEIC. La gran limitante en la práctica clínica con estos fármacos es el estigma que se tiene hacia ellos, tanto de los clínicos, como de los pacientes y la falta de entrenamiento de los especialistas en salud digestiva para su uso. Las 4 reglas de oro que debemos seguir para elegir un neuromodulador abarcan: identificar el síntoma principal que deseamos tratar y elegir el neuromodulador más adecuado, iniciar con la dosis más baja posible y aumentarla de manera paulatina, conforme a tolerancia y aparición de efectos adversos, revisar interacciones farmacológicas, y explicar de manera clara al paciente por qué se deja el medicamento y qué esperar de el fármaco, por ejemplo, los efectos adversos que suelen aparecer antes que los beneficios y tiempo de espera para el inicio de efectos benéficos con estos fármacos.

ABREVIATURAS

• **TIEIC:** Trastornos de la interacción del eje intestino-cerebro • **ATC:** Antidepresivos tricíclicos • **ISRS:** Inhibidores selectivos de recaptura de serotonina • **IRNS:** Inhibidores de recaptura de norepinefrina y serotonina • **AZT:** azapironas • **ATTC:** antidepresivos tetracíclicos • **APA:** antipsicóticos atípicos • **ACS:** anticonvulsivantes • **DLS:** delta ligandos • **FDA:** Food and Drug Administration • **GEST:** Glasgow Edinburgh Throat Scale • **SF:** Social functioning • **NNT:** Número necesario a tratar • **IBP:** Inhibidor de bomba de protones • **RM:** Razón de momios • **RR:** Riesgo relativo • **ATLANTIS:** Amitriptyline at Low-Dose and Titrated for Irritable Bowel Syndrome as Second-Line Treatment in primary care • **IBS-SSS:** IBS Severity Scoring System • **SII:** síndrome de intestino irritable • **SII-D:** síndrome de intestino irritable subtipo diarrea • **SII-E:** • **TpH1:** Hidroxilasa de triptófano tipo 1 • **TpH2:** Hidroxilasa de triptófano tipo 2 • **SERT:** proteínas transportadoras de serotonina • **5-HT:** 5-hidroxitriptamina o serotonina • **5-HT1:** receptor de 5-hidroxitriptamina tipo 1 • **5-HT2:** receptor de 5-hidroxitriptamina tipo 2 • **HKDI:** Hong Kong dyspepsia index • **NA:** noradrenérgica • **SNC:** sistema nervioso central • **H2:** receptor de histamina tipo 2 • **D2:** receptor de dopamina tipo 2 • **H1:** receptor de histamina tipo 1 • **GABA:** ácido gamma-aminobutírico • **IECA:** inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina

REFERENCIAS

1. Gaman A, Kuo B. Neuromodulatory processes of the brain-gut axis. *Neuromodulation*. 2008;11(4):249.

2. Drossman DA, Hasler WL. Rome IV - Functional GI disorders: Disorders of gut-brain interaction. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1257–61.
3. Sobin WH, Heinrich TW, Drossman DA. Central Neuromodulators for Treating Functional GI Disorders: A Primer. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(5):693–702.
4. Drossman DA, Tack J, Ford AC, Szigethy E, Törnblom H, Van Oudenhove L. Neuromodulators for Functional Gastrointestinal Disorders (Disorders of Gut–Brain Interaction): A Rome Foundation Working Team Report. *Gastroenterology*. 2018;154(4):1140-1171.e1.
5. Thiwan SI, Drossman DA. Treatment of Functional GI Disorders With Psychotropic Medicines: A Review of Evidence With a Practical Approach. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2006;2(9).
6. Trindade E, Menon D, Topfer LA, Coloma C. Adverse effects associated with selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants: a meta-analysis. *CMAJ*. 1998;159(10):1245–52.
7. Jackson JL, O'malley PG, Tomkins G, Balden E, Santoro J, Kroenke K. Treatment of Functional Gastrointestinal Disorders with Antidepressant Medications: A Meta-Analysis. *Am J Med*. 2000;108(1):65–72.
8. You LQ, Liu J, Jia L, Jiang SM, Wang GQ. Effect of low-dose amitriptyline on globus pharyngeus and its side effects. *World J Gastroenterol*. 2013;19(42):7455.
9. Limsrivilai J, Charatcharoenwitthaya P, Pausawasdi N, Leelakusolvong S. Imipramine for Treatment of Esophageal Hypersensitivity and Functional Heartburn: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(2):217–24.
10. Cannon RO, Quyyumi AA, Mincemoyer R, Stine AM, Gracely RH, Smith WB, et al. Imipramine in patients with chest pain despite normal coronary angiograms. *N Engl J Med*. 1994;330(20):1411–7.
11. Kaosombatwattana U, Pongprasobchai S, Limsrivilai J, Maneerattana-porn M, Leelakusolvong S, Tanwandee T. Efficacy and safety of nortriptyline in functional dyspepsia in Asians: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018;33(2):411–7.
12. Talley NJ, Richard Locke G, Saito YA, Almazar AE, Bouras EP, Howden CW, et al. Effect of Amitriptyline and Escitalopram on Functional Dys-

- pepsia: A Multicenter, Randomized Controlled Study. *Gastroenterology*. 2015;149(2):340-349.e2.
13. Ford AC, Moayyedi P, Black CJ, Yuan Y, Veettil SK, Mahadeva S, et al. Systematic review and network meta-analysis: efficacy of drugs for functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021;53(1):8–21.
 14. Prakash C, Clouse RE. Cyclic vomiting syndrome in adults: Clinical features and response to tricyclic antidepressants. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(10):2855–60.
 15. Ford AC, Lacy BE, Harris LA, Quigley EMM, Moayyedi P. Effect of Antidepressants and Psychological Therapies in Irritable Bowel Syndrome: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(1):21–39.
 16. Gershon MD, Tack J. The Serotonin Signaling System: From Basic Understanding To Drug Development for Functional GI Disorders. *Gastroenterology*. 2007;132(1):397–414.
 17. Camilleri M, Buéno L, Andresen V, De Ponti F, Choi MG, Lembo A. Pharmacologic, pharmacokinetic, and pharmacogenomic aspects of functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1319-1331.e20.
 18. Zhou W cong, Jia L, Chen D yun, Liu Y, Liu J, Jiang S man, et al. The effects of paroxetine and amitriptyline on the upper esophageal sphincter (UES) pressure and its natural history in globus pharyngeus. *Dig Liver Dis*. 2017;49(7):757–63.
 19. Viazis N, Karamanolis G, Vienna E, Karamanolis DG. Selective-serotonin reuptake inhibitors for the treatment of hypersensitive esophagus. *Therap Adv Gastroenterol*. 2011;4(5):295–300.
 20. Broekaert D, Fischler B, Sifrim D, Janssens J, Tack J. Influence of citalopram, a selective serotonin reuptake inhibitor, on oesophageal hypersensitivity: a double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23(3):365–70.
 21. Ostovaneh MR, Saeidi B, Hajifathalian K, Farrokhi-Khajeh-Pasha Y, Fotuhi A, Mirbagheri SS, et al. Comparing omeprazole with fluoxetine for treatment of patients with heartburn and normal endoscopy who failed once daily proton pump inhibitors: Double-blind placebo-controlled trial. *Neurogastroenterol Motil*. 2014;26(5):670–8.

22. Varia I, Logue E, O'Connor C, Newby K, Wagner HR, Davenport C, et al. Randomized trial of sertraline in patients with unexplained chest pain of noncardiac origin. *Am Heart J.* 2000;140(3):367–72.
23. Spinhoven P, Van der Does AJW, Van Dijk E, Van Rood YR. Heart-focused anxiety as a mediating variable in the treatment of noncardiac chest pain by cognitive-behavioral therapy and paroxetine. *J Psychosom Res.* 2010;69(3):227–35.
24. Tan VPY, Cheung TK, Wong WM, Pang R, Wong BCY. Treatment of functional dyspepsia with sertraline: a double-blind randomized placebo-controlled pilot study. *World J Gastroenterol.* 2012;18(42):6127–33.
25. Jiang SM, Jia L, Liu J, Shi MM, Xu MZ. Beneficial effects of antidepressant mirtazapine in functional dyspepsia patients with weight loss. *World J Gastroenterol.* 2016;22(22):5260–6.
26. Altun H, Gül Ö, Öksüz AN, Şahin N. Cyclic vomiting syndrome treated successfully with fluoxetine. *Turk Pediatri Ars.* 2014;49(1):88–9.
27. Venkatesan T, Levinthal DJ, Tarbell SE, Jaradeh SS, Hasler WL, Issenman RM, et al. Guidelines on management of cyclic vomiting syndrome in adults by the American Neurogastroenterology and Motility Society and the Cyclic Vomiting Syndrome Association. *Neurogastroenterol Motil.* 2019;31(Suppl 2):e13604.
28. Tabas G, Beaves M, Wang J, Friday P, Mardini H, Arnold G. Paroxetine to treat irritable bowel syndrome not responding to high-fiber diet: a double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol.* 2004;99(5):914–20.
29. Ghaedi F. Fluoxetine in the treatment of irritable bowel syndrome. *J Res Pharm Pract.* 2013;2(2):96.
30. Wong J, Motulsky A, Abrahamowicz M, Egualé T, Buckeridge DL, Tamblin R. Off-label indications for antidepressants in primary care: descriptive study of prescriptions from an indication based electronic prescribing system. *BMJ.* 2017;356:j603.
31. Grover M, Camilleri M. Effects on gastrointestinal functions and symptoms of serotonergic psychoactive agents used in functional gastrointestinal diseases. *J Gastroenterol.* 2013 Feb;48(2):177–81.

32. Wang L, Tobe J, Au E, Tran C, Jomy J, Oparin Y, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors as adjuncts for postoperative pain management: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Anaesth*. 2022;128(1):118–34.
33. Lee H, Kim JH, Min BH, Lee JH, Son HJ, Kim JJ, et al. Efficacy of venlafaxine for symptomatic relief in young adult patients with functional chest pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(7):1504–12.
34. van Kerkhoven LAS, Laheij RJF, Aparicio N, De Boer WA, Van Den Hazel S, Tan ACITL, et al. Effect of the antidepressant venlafaxine in functional dyspepsia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(7):746–52.
35. Salehian R, Mokhtare M, Jolfaei AG, Noorian R. Investigation the Effectiveness of Duloxetine in Quality of Life and Symptoms of Patients with Irritable Bowel Syndrome. *Adv Biomed Res*. 2021;10(1):14.
36. Stimmel GL, Dopheide JA, Stahl SM. Mirtazapine: An Antidepressant with Noradrenergic and Specific Serotonergic Effects. *Pharmacotherapy*. 1997;17(1):10–21.
37. Clouse RE, Lustman PJ, Eckert TC, Ferney DM, Griffith LS. Low-dose trazodone for symptomatic patients with esophageal contraction abnormalities. A double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 1987;92(4):1027–36.
38. Tack J, Ly HG, Carbone F, Vanheel H, Vanuytsel T, Holvoet L, et al. Efficacy of Mirtazapine in Patients With Functional Dyspepsia and Weight Loss. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(3):385-392.e4.
39. Coskun M, Alyanak B. Psychiatric Co-morbidity and Efficacy of Mirtazapine Treatment in Young Subjects With Chronic or Cyclic Vomiting Syndromes: A Case Series. *J Neurogastroenterol Motil*. 2011;17(3):305.
40. Tanum L, Malt UF. A New Pharmacologic Treatment of Functional Gastrointestinal Disorder: A Double-Blind Placebo-Controlled Study with Mianserin. *Scand J Gastroenterol*. 1996;31(4):318–25.
41. Clouse RE, Lustman PJ, Geisman RA, Alpers DH. Antidepressant therapy in 138 patients with irritable bowel syndrome: a five-year clinical experience. *Aliment Pharmacol Ther*. 1994;8(4):409–16.

42. Van Oudenhove L, Kindt S, Vos R, Coulie B, Tack J. Influence of buspirone on gastric sensorimotor function in man. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;28(11–12):1326–33.
43. Tack J, Janssen P, Masaoka T, Farré R, Van Oudenhove L. Efficacy of buspirone, a fundus-relaxing drug, in patients with functional dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10(11):1239–45.
44. Liu L, Yang W, Lu Y, Wang J, Zheng Y, Gu S. Clinical Efficacy of Tansospirone on Functional Dyspepsia Patients with Anxiety: A Randomized, Placebo-Controlled Study. *Dig Dis Sci.* 2023;68(2):521–8.
45. Miwa H, Nagahara A, Tominaga K, Yokoyama T, Sawada Y, Inoue K, et al. Efficacy of the 5-HT_{1A} agonist tansospirone citrate in improving symptoms of patients with functional dyspepsia: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(11):2779–87.
46. Karim MA, Al-Baz N, Haddad PM, Reagu SM, Alabdulla M. Buspirone in the management of refractory irritable bowel syndrome: A case report. *Medicine.* 2021;100(51):E28003.
47. Lan L, Chen YL, Zhang H, Jia BL, Chu YJ, Wang J, et al. Efficacy of tansospirone in patients with irritable bowel syndrome-diarrhea and anxiety. *World J Gastroenterol.* 2014;20(32):11422.
48. Haft S, Carey RM, Farquhar D, Mirza N. Anticholinergic medication use is associated with globus pharyngeus. *J Laryngol Otol.* 2016;130(12):1125–9.
49. Song CW, Chun HJ, Kim CD, Ryu HS, Choe JG, Hyun JH. Effects of levosulpiride in patients with functional dyspepsia accompanied by delayed gastric emptying. *Korean J Intern Med.* 1998;13(1):15–21.
50. Grover M, Dorn SD, Weinland SR, Dalton CB, Gaynes BN, Drossman DA. Atypical antipsychotic quetiapine in the management of severe refractory functional gastrointestinal disorders. *Dig Dis Sci.* 2009;54(6):1284–91.
51. Törnblom H, Drossman DA. Psychotropics, Antidepressants, and Visceral Analgesics in Functional Gastrointestinal Disorders. *Curr Gastroenterol Rep.* 2018;20(12):58.
52. Walia KS, Khan EA, Ko DH, Raza SS, Khan YN. Side effects of antiepileptics—a review. *Pain Pract.* 2004;4(3):194–203.

53. Johannessen SI, Landmark CJ. Antiepileptic Drug Interactions-Principles and Clinical Implications. *Curr Neuropharmacol*. 2010;8:254–67.
54. Wiffen PJ, Collins S, McQuay HJ, Carroll D, Jadad A, Moore RA. WITHDRAWN. Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;2010(1):CD001133.
55. Clouse RE, Sayuk GS, Lustman PJ, Prakash C. Zonisamide or levetiracetam for adults with cyclic vomiting syndrome: a case series. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(1):44–8.
56. Sunku B. Cyclic Vomiting Syndrome: A Disorder of All Ages. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2009;5(7):507.
57. Alcántara-Montero A, González-Curado A, Alcántara-Montero A, González-Curado A. Ligandos alfa 2-delta: pasado, presente y futuro. *Rev Soc Esp Dolor*. 2017;24(2):109–12.
58. Calandre EP, Rico-Villademoros F, Slim M. Alpha2delta ligands, gabapentin, pregabalin and mirogabalin: a review of their clinical pharmacology and therapeutic use. *Expert Rev Neurother*. 2016;16(11):1263–77.
59. Kirch S, Gegg R, Johns MM, Rubin AD. Globus pharyngeus: effectiveness of treatment with proton pump inhibitors and gabapentin. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2013;122(8):492–5.
60. Halum SL, Sycamore DL, McRae BR. A new treatment option for laryngeal sensory neuropathy. *Laryngoscope*. 2009;119(9):1844–7.
61. Chua YC, Ng KS, Sharma A, Jafari J, Surguy S, Yazaki E, et al. Randomised clinical trial: pregabalin attenuates the development of acid-induced oesophageal hypersensitivity in healthy volunteers - a placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35(3):319–26.
62. Naveed S, Faquih AE, Chaudhary AMD. Pregabalin-associated Discontinuation Symptoms: A Case Report. *Cureus*. 2018;10(10).
63. Kotikula I, Thinrungraj N, Pinyopornpanish K, Kijdamrongthum P, Leerapun A, Chitapanarux T, et al. Randomised clinical trial: the effects of pregabalin vs placebo on functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021;54(8):1026–32.
64. Shafigh-Ardestani MH, Karami-Horestani M, Emami B, Arjmandpour

- A. Evaluating the Effect of Oral Gabapentin on the Improvement of Gastrointestinal Symptoms in Patients with Functional Dyspepsia Resistant to Conventional Treatments. *Adv Biomed Res.* 2019;8(1):53.
65. Staller K, Thurler AH, Reynolds JS, Dimisko LR, McGovern R, Skarbinski KF, et al. Gabapentin Improves Symptoms of Functional Dyspepsia in a Retrospective, Open-label Cohort Study. *J Clin Gastroenterol.* 2019;53(5):379–84.
66. Lee KJ, Kim JH, Cho SW. Gabapentin reduces rectal mechanosensitivity and increases rectal compliance in patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22(10):981–8.
67. Houghton LA, Fell C, Whorwell PJ, Jones I, Sudworth DP, Gale JD. Effect of a second-generation alpha2delta ligand (pregabalin) on visceral sensation in hypersensitive patients with irritable bowel syndrome. *Gut.* 2007;56(9):1218–25.
68. Jones MP, Holtmann G. Placebo effects in functional dyspepsia: Causes and implications for clinical trials. *Neurogastroenterol Motil.* 2023;35(2).
69. Musial F, Klosterhalfen S, Enck P. Placebo responses in patients with gastrointestinal disorders. *World J Gastroenterol.* 2007;13(25):3425.
70. Elsenbruch S, Enck P. Placebo effects and their determinants in gastrointestinal disorders. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015 Aug 6;12(8):472–85.

Capítulo 13

Secretagogos Intestinales

Dr. Miguel Ángel Valdovinos Díaz^A

PUNTOS CLAVE

- Los secretagogos intestinales estimulan la secreción de agua y electrolitos en el intestino, facilitando la defecación al ablandar las heces e incrementar su volumen. Actúan estimulando dianas terapéuticas recientes como los canales de cloro o la guanilato ciclasa.
- La lubiprostona es un análogo de prostaglandina E que activa los canales de cloro tipo 2, indicado para SII-E, EC y EIO, mejorando el dolor abdominal y la frecuencia de evacuaciones.
- La linaclotida es un agonista de los receptores GC-C que estimula la secreción de cloro y bicarbonato, indicado para SII-E y EC, mejorando el dolor abdominal y el tránsito colónico.
- sLos efectos adversos más frecuentes incluyen diarrea, cefalea y nasofaringitis.

DEFINICIÓN

Los secretagogos intestinales son fármacos que estimulan la secreción de agua y electrolitos en el intestino, produciendo ablandamiento de las heces e incrementando su volumen, lo cual estimula la motilidad intestinal, facilitando la defecación.

LUBIPROSTONA

Mecanismo de Acción: Es un análogo de la prostaglandina E que activa los canales de cloro tipo 2, localizados en el borde apical de la célula epitelial intestinal.¹

Indicaciones: La lubiprostona está indicada en el tratamiento del síndrome de intestino irritable con estreñimiento (SII-E), el estreñimiento crónico (EC) y el estreñimiento inducido por opioides (EIO).²⁻⁴

^AHospital Médica Sur, Ciudad de México.

Evidencia Clínica: Dos ensayos clínicos aleatorios (ECA) que incluyeron 1,154 pacientes con SII-E mostraron que la lubiproston a dosis de 8 µg 2 veces al día por 12 semanas fue superior al placebo en los criterios modificados de la FDA mejorando el dolor abdominal y las evacuaciones espontáneas, así como la respuesta global.⁵

Tres ECA controlados con placebo evaluaron el uso de lubiproston 24 µg 2 veces al día por 4 semanas en el tratamiento del EC.⁶⁻⁸ Los resultados mostraron un incremento significativo de las evacuaciones espontáneas por semana comparado con el placebo. En EIO un ECA controlado en 431 pacientes, lubiproston a dosis de 24 µg 2 veces al día por 8 semanas, mostró una mejoría en la frecuencia de evacuaciones espontáneas en comparación con el placebo. La calidad de la evidencia de estos estudios se considera moderada.

Eventos Adversos: La náusea y la diarrea son los eventos adversos más frecuentemente reportados con el uso de lubiproston. Estos ocurren en 19% de los pacientes vs 16% en los que reciben placebo.⁵

Interacciones Medicamentosas: No se han descrito interacciones fármaco-fármaco con lubiproston, ya que no se metaboliza por el citocromo P450. Puede haber disminución del efecto secretagogo de lubiproston cuando se utilizan opiáceos derivados del difenilheptano.

Posología: En SII-E se usan 8 µg 2 veces al día, en EC y en EIO 24 µg 2 veces al día. La duración del tratamiento es de 12 semanas.²⁻⁴

Disponibilidad en México: Actualmente la lubiproston ya no está disponible.

LINACLOTIDA

Mecanismo de Acción: Es un péptido de 14 aminoácidos, agonista de los receptores C de la guanilato ciclasa en los enterocitos que estimula la secreción de cloro y bicarbonato hacia la luz intestinal, e inhibe los receptores colónicos nociceptivos, resultando en ablandamiento de las heces, incremento del tránsito colónico y disminución del dolor abdominal.⁹

Indicaciones: La linaclotida está indicada en el tratamiento del SII-E y el EC.^{2,3}

Evidencia Clínica: Antes de 2014, 3 ECA controlados con placebo (dos fase III y uno fase II-b) que incluyeron 1,773 pacientes¹⁰⁻¹² y, desde 2014, otro estudio fase III en 839 pacientes con SII-E, han sido publicados.¹³ Los resultados de este último estudio mostraron que 60% de los pacientes que recibieron linaclotida tuvieron >30% de reducción del dolor abdominal comparado con 48.8% de los pacientes en placebo. Además, 31.7% de los pacientes con linaclotida reportaron mejoría en el puntaje de SII comparado con 15.4% de aquellos con placebo. Considerando los 4 ECA, la eficacia global, medida por criterios de la FDA, de linaclotida 290 µg/d en 1,307 pacientes comparados con placebo en 1,305 pacientes, se alcanzó en 34% de los enfermos en comparación con 18.8% de los que recibieron placebo. Además, los pacientes tratados con linaclotida tuvieron mejoría global, del dolor abdominal y de las evacuaciones completas después de 12 semanas de tratamiento.

En EC existen 3 ECA controlados con placebo. La linaclotida a dosis de 145 µg/d aumentó, significativamente, el número de evacuaciones completas por semana y de las evacuaciones espontáneas por semana, mejoró la consistencia y las tasas de alivio global. La calidad de la evidencia de estos estudios se considera moderada.

Eventos Adversos: La diarrea es el evento adverso más común de la linaclotida, y ocurre en 16.3% de los pacientes en comparación con 2.3% de aquellos que reciben placebo. En 3.4% de los pacientes, la diarrea es motivo de suspensión del tratamiento con linaclotida.¹⁰⁻¹³

Interacciones Medicamentosas: No se han descrito interacciones fármaco-fármaco con linaclotida debido a su pobre absorción intestinal.

Posología: En SII-E se usan 290 µg/d y en EC 145 µg/d. La duración del tratamiento es de 12 semanas.

Disponibilidad en México: Actualmente la linaclotida ya no está disponible.

PLECANATIDA

Mecanismo de Acción: Es un péptido no absorbible de 16 aminoácidos que, al igual que la linaclotida, es un agonista de los receptores C de la guanilato ciclasa (GC-C) en los enterocitos que activa el regulador transmembrana de la fibrosis quística, causando secreción de líquidos y

electrolitos hacia la luz intestinal, y también reduce la hipersensibilidad visceral. En contraste, con la linaclotida que no es sensible al pH, la plecanatida tiene una elevada afinidad por los receptores GC-C en un medio ácido como ocurre en el duodeno proximal.¹⁴

Indicaciones: La plecanatida está indicada en el tratamiento del SII-E y el EC.^{2,3}

Evidencia Clínica: En 2 ECA controlados fase II, la eficacia de 2 dosis de plecanatida (3 mg y 6 mg diarios) por 12 semanas fue evaluada en pacientes con SII-E.¹⁵ En 814 pacientes, la plecanatida fue superior al placebo en la mejoría sintomática usando los criterios de respuesta de la FDA (27.4% en el grupo de plecanatida vs 16.9% en el grupo placebo). En los síntomas individuales, la plecanatida mejoró el dolor abdominal y el número de evacuaciones completas por semana con una ganancia superior al 10% contra el placebo.

Tres ECA a 12 semanas evaluaron la eficacia de plecanatida en el tratamiento del EC.¹⁶⁻¹⁹ Se usaron dosis de 3 mg y 6 mg diarios del fármaco vs placebo. Los resultados mostraron que la plecanatida aumentó el número de evacuaciones completas y espontáneas por semana, mejoró la consistencia de las evacuaciones y los puntajes de calidad de vida en comparación con placebo. La calidad de la evidencia de estos estudios se considera moderada.

Eventos Adversos: La diarrea ocurre en 4.3% de los pacientes que son tratados con plecanatida en comparación con 1% que recibe placebo. En 1.2% de los pacientes, la diarrea es motivo de suspensión del tratamiento con plecanatida.¹⁶⁻¹⁹

Interacciones Medicamentosas: No se han descrito interacciones fármaco-fármaco con plecanatida debido a su pobre absorción intestinal.

Posología: En SII-E y en EC se recomiendan 3 a 6 mg al día por 12 semanas.^{2,3}

Disponibilidad en México: La plecanatida no está disponible en México.

TENAPANOR

Mecanismo de Acción: Es un inhibidor del intercambiador sodio/hidrógeno 3 (NHE3) de la superficie apical de los enterocitos en el intestino y

colon, responsable de la absorción del sodio. Su inhibición resulta en un incremento de la secreción de agua hacia la luz intestinal, lo cual incrementa el tiempo de tránsito intestinal y produce disminución de la consistencia de las heces. También puede disminuir la absorción del fosfato, reduciendo la permeabilidad al fosfato a través de la vía paracelular. En modelos animales disminuye la hipersensibilidad visceral.^{19,20}

Indicaciones: El tenapanor está indicado en el tratamiento del SII-E.²

Evidencia Clínica: Tres ECA controlados (uno fase II-b y dos fase III) han evaluado la eficacia y seguridad de tenapanor en pacientes con SII-E.²¹⁻²³ El ECA fase II-b fue un estudio de rango de dosis de tenapanor (5,20 y 50 mg 2 veces al día) vs placebo por 12 semanas en 356 pacientes. Los 2 estudios dos fase III- T3MPO-1 y T3MPO-2), evaluaron 50 mg de tenapanor 2 veces al día vs placebo. En el T3MPO-1 se incluyeron 307 que recibieron tenapanor y 299 con placebo por 12 semanas, seguidos por un periodo de 4 semanas sin tratamiento. En el T3MPO-2 se incluyeron 293 pacientes que tomaron tenapanor y 300 pacientes con placebo por 26 semanas. Un total de 688 pacientes que recibieron tenapanor 50 mg 2 veces al día por 12 semanas. Los resultados mostraron que los criterios de FDA ocurrieron en 34.1% del grupo de tenapanor vs 21.7% del grupo placebo. En el estudio a 26 semanas, 35.5% del grupo de tenapanor vs 24% del grupo placebo, llenaron los criterios de la Agencia de Medicamentos Europea (EMA). El tenapanor fue superior al placebo en la mejoría del dolor abdominal e incremento del número de evacuaciones completas. Una mayor proporción de pacientes tratados con tenapanor comparado con placebo reportaron un adecuado alivio de los síntomas del SII a las 12 semanas (58.1% vs 41.1%). La calidad de la evidencia de estos estudios se considera moderada.

Eventos Adversos: La diarrea ocurre en 14.8% de los pacientes que son tratados con tenapanor en comparación con 2.3% que recibe placebo. En 6.6% de los pacientes, la diarrea es motivo de suspensión del tratamiento con tenapanor. En los ECA, once pacientes con tenapanor presentaron eventos adversos serios (diarrea, dolor abdominal, náusea, migraña, depresión) en comparación con 7 pacientes que recibieron placebo. Solo la diarrea fue posiblemente asociada al tenapanor.²¹⁻²³

Interacciones Medicamentosas: No se han descrito interacciones fármaco-fármaco con tenapanor debido a su pobre absorción intestinal.

Posología: En SII-E se usan 50 mg 2 veces al día por 12 semanas.²

Disponibilidad en México: El tenapanor no está disponible en México.

ABREVIATURAS

• **SII-E:** Síndrome de Intestino Irritable con Estreñimiento • **EC:** Estreñimiento Crónico • **EIO:** Estreñimiento Inducido por Opiáceos • **ECA:** Ensayo Clínico Aleatorio • **GC-C:** Guanilato Ciclasa C
 • **NHE3:** Intercambiador Sodio/Hidrógeno 3 • **FDA:** Administración de Fármacos y Alimentos
 • **EMA:** Agencia de Medicamentos Europeo

REFERENCIAS

1. Camilleri M, Bharucha AE, Ueno R, et al. Effect of a selective chloride channel activator, lubiprostone, on gastrointestinal transit, gastric sensory, and motor functions in healthy volunteers. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006;290:G942–G947.
2. Chang L, Sultan S, Lembo A, et al. AGA Clinical Practice Guideline on the Pharmacological Management of Irritable Bowel Syndrome With Constipation. *Gastroenterology*. 2022;163:118-136.
3. Chang L, Chey WD, Imdad A, et al. American Gastroenterological Association-American College of Gastroenterology Clinical Practice Guideline: Pharmacological Management of Chronic Idiopathic Constipation. *Am J Gastroenterol*. 2023;118:936-954.
4. Crockett SD, Greer KB, Heidelbaugh JJ, et al. American Gastroenterological Association Institute Clinical Guidelines Committee. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Medical Management of Opioid-Induced Constipation. *Gastroenterology*. 2019;156:218-226.
5. Drossman DA, Chey WD, Johanson JF, et al. Clinical trial: lubiprostone in patients with constipation-associated irritable bowel syndrome results of two randomized, placebo-controlled studies. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:329–341.
6. Barish CF, Drossman D, Johanson JF, et al. Efficacy and safety of lubiprostone in patients with chronic constipation. *Dig Dis Sci* 2010;55:1090–1097.
7. Fukudo S, Hongo M, Kaneko H, et al. Lubiprostone increases spontaneous bowel movement frequency and quality of life in patients with chronic idiopathic constipation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:294–301. e5.
8. Johanson JF, Morton D, Geenen J, et al. Multicenter, 4-week, dou-

ble-blind, randomized, placebo-controlled trial of lubiprostone, a locally-acting type-2 chloride channel activator, in patients with chronic constipation. *Am J Gastroenterol* 2008;103:170–177.

9. Castro J, Harrington AM, Hughes PA, et al. Linaclotide inhibits colonic nociceptors and relieves abdominal pain via guanylate cyclase-C and extracellular cyclic guano- sine 3',5'-monophosphate. *Gastroenterology* 2013; 145:1334–1346; e1–e11.
10. Rao S, Lembo AJ, Shiff SJ, et al. A 12-week, randomized, controlled trial with a 4-week randomized withdrawal period to evaluate the efficacy and safety of linaclotide in irritable bowel syndrome with constipation. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1714–1724; quiz 1725.
11. Johnston JM, Kurtz CB, Macdougall JE, et al. Linaclotide improves abdominal pain and bowel habits in a phase IIb study of patients with irritable bowel syndrome with constipation. *Gastroenterology* 2010;139: 1877–1886.e2.
12. Chey WD, Lembo AJ, Lavins BJ, et al. Linaclotide for irritable bowel syndrome with constipation: a 26-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate efficacy and safety. *Am J Gastroenterol* 2012; 107:1702–1712.
13. Yang Y, Fang J, Guo X, et al. Linaclotide in irritable bowel syndrome with constipation: A Phase 3 randomized trial in China and other regions. *J Gastroenterol Hepatol* 2018;33:980–989.
14. Brancale A, Shailubhai K, Ferla S, et al. Therapeutically targeting guanylate cyclase-C: computational modeling of plecanatide, a uroguanylin analog. *Pharmacol Res Perspect* 2017;5:e00295.
15. Brenner DM, Fogel R, Dorn SD, et al. Efficacy, safety, and tolerability of plecanatide in patients with irritable bowel syndrome with constipation: results of two phase 3 randomized clinical trials. *Am J Gastroenterol* 2018; 113:735–745.
16. Barish C, Dorn S, Fogel RP, et al. Plecanatide is effective and safe in the treatment for chronic idiopathic constipation: Results of a phase II trial. *Dig Dis Sci* 2021; 66:537–540.
17. DeMicco M, Barrow L, Hickey B, et al. Randomized clinical trial: Efficacy and safety of plecanatide in the treatment of chronic idiopathic constipation. *Therap Adv Gastroenterol* 2017;10:837–851.

18. Miner PB Jr, Koltun WD, Wiener GJ, et al. A randomized phase III clinical trial of plecanatide, a uroguanylin analog, in patients with chronic idiopathic constipation. *Am J Gastroenterol* 2017;112:613–621.
19. Spencer AG, Labonte ED, Rosenbaum DP, et al. Intestinal inhibition of the Nap/H β exchanger 3 prevents cardiorenal damage in rats and inhibits Nap uptake in humans. *Sci Transl Med* 2014;6:227ra36.
20. Eutamene H, Charmot D, Navre M, et al. Visceral antinociceptive effects of RDX5791, a first-in-class minimally systemic NHE3 inhibitor on stress-induced colorectal hypersensitivity to distension in rats. *Gastroenterology* 2011;140:S-57–S-58.
21. 2011;140:S-57–S-58.
22. Chey WD, Lembo AJ, Rosenbaum DP. Tenapanor treatment of patients with constipation-predominant irritable bowel syndrome: a phase 2, randomized, placebo-controlled efficacy and safety trial. *Am J Gastroenterol* 2017;112:763–774.
23. Chey WD, Lembo AJ, Rosenbaum DP. Efficacy of tenapanor in treating patients with irritable bowel syndrome with constipation: a 12-week, placebo-controlled phase 3 trial (T3MPO-1). *Am J Gastroenterol* 2020;115:281–293.
24. Chey WD, Lembo AJ, Yang Y, et al. Efficacy of tenapanor in treating patients with irritable bowel syndrome with constipation: a 26-week, placebo-controlled phase 3 trial (T3MPO-2). *Am J Gastroenterol* 2021;116:1294–1303.

Capítulo 14

Rifaximina: Más que un Antibiótico

Dr. José María Remes-Troche^A

PUNTOS CLAVE

- La rifaximina es un antibiótico no absorbible que inhibe la síntesis del ARN bacteriano. Es eficaz contra múltiples enteropatógenos, incluyendo *Escherichia coli* y *Salmonella*. Modula positivamente la microbiota intestinal y posee propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras.
- La rifaximina está indicada en el manejo de diarrea aguda, diarrea del viajero, síndrome del intestino irritable sin estreñimiento, sobrepoblación bacteriana, enfermedad diverticular y encefalopatía hepática.
- Tiene un perfil de seguridad favorable con pocos eventos adversos, principalmente gastrointestinales. Debido a su baja absorción sistémica, no muestra interacciones medicamentosas significativas.

DEFINICIÓN

La rifaximina es un compuesto derivado de la rifamicina y es un antibiótico sintético, bactericida, de amplio espectro, no absorbible, que inhibe la síntesis del ARN bacteriano por su unión con la subunidad beta del ARN polimerasa bacteriano dependiente de ADN.¹ La fracción liberada en el tracto gastrointestinal se excreta en heces con las características naturales del fármaco sin modificaciones.

CLASIFICACIÓN

La rifaximina tiene distintos cristales polimorfos denominados con letras griegas: α , β , γ , δ , ϵ , los cuales son hidratos de rifaximina con diferente contenido de agua; existe también una forma no cristalina, denominada rifaximina amorfa, que tiene modificaciones en su proceso de purificación.² La rifaximina amorfa y la cristalina contienen el mismo ingrediente activo, sin embargo, entre ambas existen diferentes propiedades fisicoquímicas que

^ALaboratorio de Fisiología Digestiva y Motilidad Gastrointestinal. Instituto de Investigaciones Medico-Biológicas, Universidad Veracruzana, Veracruz.

modifican considerablemente la solubilidad y biodisponibilidad de cada molécula, afectando sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas. Por ejemplo, la rifaximina amorfa, una forma no cristalina o una mezcla de varios polimorfos, tiene una absorción sistémica impredecible.³

El polimorfo alfa es una molécula con una absorción sistémica casi nula tras su administración oral, lo cual le confiere grandes ventajas. Este polimorfo es el más estudiado y con mayor evidencia clínica para su uso. Debido a que las secreciones gástricas no inactivan a la rifaximina alfa, por su escasa absorción oral, no requiere ajustes en pacientes con falla hepática o con insuficiencia renal; su biodisponibilidad es <0.4% después de su administración oral, aproximadamente 97% de la dosis se excreta sin cambios en heces, encontrándose 0.32% de la dosis en orina y sin niveles detectables en bilis ni leche materna.¹⁻⁴

MECANISMOS DE ACCIÓN

La rifaximina inhibe la síntesis del ARN bacteriano por su unión con la subunidad beta del ARN polimerasa bacteriano dependiente de ADN. Tiene actividad contra bacterias grampositivas y negativas, aeróbicas y anaeróbicas, y, especialmente, contra múltiples enteropatógenos como *Aeromonas*, *Campylobacter*, *Clostridium*, *Escherichia coli* enteroagregativa, enterotoxigénica, enterohemorrágica y enteroinvasiva; contra *Plesiomonas shigelloides*, *Salmonella*, *Shigella spp* incluyendo *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri* y *Shigella sonnei*; *Serratia spp* y *Vibrio spp*. Su gran solubilidad en la bilis explica, en parte, su importante actividad contra enterobacterias, especialmente, en el tubo digestivo proximal.^{5,6}

Además del efecto antibiótico tradicional de la rifaximina, estudios recientes han demostrado que esta molécula tiene efectos moduladores positivos (eubióticos) sobre la microbiota intestinal. Estos estudios demuestran de forma consistente el tratamiento con rifaximina (en intestino irritable, enfermedad diverticular, diarrea aguda, etc.) incrementa la abundancia de microorganismos considerados como benéficos para el huésped, estos incluyen *Bifidobacteria*, *Lactobacilli* y *Faecalibacterium prausnitzii*.⁷⁻⁹ Las bifidobacterias se utilizan comúnmente como probióticos y tienen efectos antiinflamatorios locales y sistémicos, son efectivos para prevenir la diarrea asociada a antibióticos y en el manejo de la diarrea infecciosa. El *Faecalibacterium prausnitzii* es una bacteria productora de butirato, un ácido graso de cadena corta con gran actividad metabólica, esencial para el ciclo celular del enterocito y con propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras. Los lactobacilos también se usan

como probióticos y tienen efectos antiinflamatorios, inmunomoduladores, antibacterianos, antivirales y antioxidantes.

Otros mecanismos asociados a la rifaximina son el brindar un efecto citoprotector, evitar la traslocación bacteriana e, incluso, se han descrito propiedades antiinflamatorias y de inmunomodulación.⁵⁻⁸

INDICACIONES Y EVIDENCIA CLÍNICA

Debido a sus mecanismos de acción, la rifaximina tiene evidencia clínica para su uso en las siguientes indicaciones:¹⁰

- a) **Diarrea del Viajero:** Esta fue la primera indicación aprobada para el uso de rifaximina y múltiples ensayos clínicos controlados han demostrado su eficacia en esta indicación. El criterio de valoración principal en estos ensayos fue el tiempo hasta la última deposición no formada, como el tiempo desde la primera dosis de medicamento hasta la evacuación de la última deposición no formada, después de la cual el paciente ya se siente bien, y en todos los ensayos la rifaximina fue superior al placebo.^{11,12}
- b) **Prevención de Diarrea del Viajero:** Un metaanálisis de 16 estudios encontró una reducción significativa en el riesgo de diarrea del viajero con el uso de rifaximina en comparación con placebo (RR combinado 0.478; IC del 95%: 0.375 a 0.610 y P <0.001) durante todo el viaje y el periodo de seguimiento con dosis variables (ver más adelante) durante periodos de hasta 14 días. En general, la rifaximina ofreció tasas de protección significativas del 48-72%, con tasas de protección más bajas para los viajeros que visitan países asiáticos, que para los que visitan países latinoamericanos (incluyendo México).¹²
- c) **Diarrea Aguda:** Existe evidencia que demuestra que, en diarrea aguda, moderada a grave, no asociada a viajes, la rifaximina administrada por 3 días tiene la misma eficacia que la ciprofloxacina para el manejo de esta. En México, en donde existe una alta tasa de resistencia de antibióticos, la rifaximina es una excelente opción.¹¹ Por ejemplo, en un estudio realizado en el sureste del país, la susceptibilidad a rifaximina sobre enteropatógenos (*E. Coli*, *Salmonella*, *Shigella*, *Aeromonas*) fue del 98%, mientras que la susceptibilidad para ciprofloxacina fue del 73.9%, y para trimetoprima/sulfametoxazol fue 58.7%.¹³
- d) **Síndrome del Intestino Irritable:** La rifaximina ha sido bien estudiada en el SII, especialmente, en los ensayos clínicos de fase III,

denominados TARGET. TARGET 1 y TARGET 2 mostraron que en pacientes con SII sin estreñimiento, el tratamiento con rifaximina durante 2 semanas se asoció con un alivio significativo de los síntomas del SII, disminución de distensión y dolor abdominal, urgencia, tenesmo y mejoría en la consistencia de las heces.^{10,14,15} Un metaanálisis de cinco ensayos aleatorios controlados con placebo (N=1.803 sujetos con SII/SII-D), que incluyeron datos de TARGET 1 y TARGET 2, informó que 42.2% de los pacientes tratados con rifaximina frente a 32.4% de los que recibieron placebo, logró una mejora global de los síntomas del SII (RM = 1,57, número necesario a tratar 1 a 10). Más recientemente, surgió evidencia de la eficacia de los retratamientos con rifaximina (estudio TARGET 3) que demostró que repetir el tratamiento con rifaximina era eficaz y bien tolerado en pacientes con síntomas recurrentes de SII.¹⁶

- e) **Sobrepoblación Bacteriana (SIBO):** De acuerdo con un metaanálisis reciente^{17,18} la tasa de erradicación general de SIBO, según el análisis por intención de tratar (ITT), fue 59% (IC del 95%: 50-69%; I2 = 90.69%) y dependiente de la dosis. Así pues, la evidencia recomienda el uso de rifaximina para el manejo del SIBO.
- f) **Enfermedad Diverticular Sintomática No Complicada (EDSNC):** En pacientes con EDSNC, la terapia farmacológica debe pretender reducir tanto la intensidad como la frecuencia de síntomas, y estar enfocada en prevenir complicaciones.^{2,19,20} Además del dolor abdominal leve a moderado y la distensión, así como los cambios intestinales, la calidad de vida está notablemente deteriorada en estos pacientes. La rifaximina-alfa es sin duda el antibiótico no absorbible de elección para el manejo de la EDSNC. De acuerdo con los ensayos controlados, estudios abiertos y metaanálisis, la combinación de rifaximina con fibra (soluble o insoluble) es más efectiva para reducir los síntomas en pacientes con EDSNC que la fibra sola. El número necesario para tratar es de 3, lo hace que la rifaximina-alfa en este contexto sea una terapia costo-benéfica.^{2,20}
- g) **Encefalopatía Hepática (EH):** Al menos tres metaanálisis han demostrado la eficacia de la rifaximina para el tratamiento de la encefalopatía. Para investigar los efectos de la rifaximina en la EH, Cheng *et al.*¹ compararon la eficacia de la rifaximina con la de disacáridos no absorbibles en 6 estudios con 559 pacientes. En este metaanálisis la rifaximina fue mejor que los disacáridos no absorbibles (RR = 1,87) para la resolución de la EH, aunque no hubo diferencias significativas en el estado mental, el amoníaco en sangre o los efectos adversos entre la rifaximina y los disacáridos no absorbibles. Han *et al.*²² compararon la rifaximina con otros fármacos utilizados en el tratamiento de la EH en 28 ensayos con 2,979 pacientes,

controlados y aleatorios. Frente a los comparadores, la rifaximina redujo significativamente el grado de EH, mejoró el deterioro cognitivo y la prevención de episodios recurrentes de EH, pero no hubo diferencias significativas en la mortalidad. Por último, Dhiman *et al.* realizaron un metaanálisis de diferentes tratamientos para la EH mínima que incluyó 25 ensayos y 1,563 pacientes.²³ Para la reversión de la EH, la rifaximina se asoció con la razón de momios (RM) más alta (RM=7.53), en comparación con lactulosa (RM=5.39), la combinación de probióticos y lactulosa (RM=4.66), L-ornitina, L-aspartato (RM=4.45) y probióticos (RM=3.89).

h) Prevención de la Encefalopatía Hepática: De acuerdo con el metaanálisis de Cochrane 20,233,²⁴ en comparación con placebo o ninguna intervención, la rifaximina mejora la calidad de vida relacionada con la salud en personas con encefalopatía hepática mínima y puede mejorar la encefalopatía hepática, particularmente cuando se usa para la prevención. Es probable que la rifaximina no tenga ningún efecto general sobre la mortalidad, los eventos adversos graves, la calidad de vida relacionada con la salud o la encefalopatía hepática en comparación con los disacáridos no absorbibles. Sin embargo, cuando se usa en combinación con un disacárido no absorbible, probablemente, reduce el riesgo de mortalidad general, el riesgo de eventos adversos graves, ya que mejora la encefalopatía hepática, reduce la duración de la estancia hospitalaria y previene la aparición o recurrencia de la encefalopatía hepática.

EVENTOS ADVERSOS

Algunas investigaciones toxicológicas de la rifaximina se realizaron a principios de la década de 1980 y, recientemente, se han completado algunos estudios adicionales. La evaluación farmacológica y los experimentos realizados han sido suficientemente precisos para permitir una evaluación adecuada de la toxicidad del polimorfo alfa de la rifaximina (no así de otros polimorfos), particularmente, en vista de su muy limitada absorción oral.²⁵ Una evaluación del perfil de tolerabilidad de rifaximina alfa observada en casi 1,000 pacientes de 30 ensayos clínicos no pudo identificar un patrón definido de intolerancia.²⁶ Se han informado muy pocos eventos adversos durante el tratamiento breve con el fármaco, siendo el más frecuente de naturaleza gastrointestinal (flatulencias, náuseas, dolor abdominal y vómitos). La seguridad de rifaximina-alfa, 200 mg, 3 veces al día, se evaluó más recientemente en 320 pacientes de dos ensayos clínicos controlados con placebo.²⁷ Con excepción de la flatulencia, que ocurrió significativamente ($p=0.0071$) con menos frecuencia después del tratamiento farmacológico, el perfil de eventos

adversos de rifaximina se superpuso al placebo. La terapia prolongada con dosis altas del antibiótico se ha asociado con reacciones cutáneas urticariales infrecuentes.

Aunque es poco común, su uso está contraindicado en caso de hipersensibilidad a la rifamicina. La rifaximina alfa no fue teratogénica en ratas y conejos. No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios de reproducción en animales no siempre pronostican la respuesta en humanos, en caso de embarazo, el producto debe administrarse si es estrictamente necesario y bajo el control directo del médico. No se evaluó la excreción de la rifaximina alfa en la leche, pero es probable que el nivel sea insignificante debido a la muy baja absorción sistémica. Por lo tanto, la rifaximina alfa puede usarse en mujeres en periodo de lactancia, siempre y cuando se ejerza la debida supervisión médica.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Debido a la insignificante absorción de la rifaximina alfa administrada por vía oral, a través del tracto gastrointestinal (menos de 1%), no se han descrito y no pueden esperarse interacciones medicamentosas a nivel sistémico.

POSOLOGÍA

Se muestra en la Tabla 1.

Indicación	Dosis	Duración
Diarrea del viajero	200 mg t.i.d o 400 mg t.i.d	3-5 días
Prevención de diarrea del viajero	200 mg t.i.d. o 550 mg b.i.d	14 días
Diarrea aguda	200 mg t.i.d., 400 mg b.i.d	3-7 días
Síndrome del intestino irritable	550 mg t.i.d	14 días. Aprobado para retratamiento.
Sobrepoblación bacteriana	200 mg t.i.d hasta 550 mg b.i.d	Rango de 5 hasta 28 días. Si está asociada a intestino irritable, usar ese esquema.

Enfermedad diverticular sintomática no complicada	400 mg b.i.d o 550 mg b.i.d	Sietes días al mes, por lo menos 6-12 meses.
Encefalopatía hepática	200 mg b.id, 400 mg t.i.d o 550 mg b.i.d	Tiempo prolongado (hasta 6 meses).
Prevención de la encefalopatía hepática	200 mg b.id, 400 mg t.i.d o 550 mg b.i.d	Tiempo prolongado (hasta 6 meses).

DISPONIBILIDAD EN MÉXICO

En nuestro país están disponibles tabletas de 200, 400 o 550 mg de rifaximina alfa, en presentaciones que van desde 12 hasta 98 tabletas. Además, existe suspensión de 60 o 120 ml, en donde cada dosis de 5 ml de suspensión equivale a 100 mg de rifaximina.

ABREVIATURAS

• **ARN:** Ácido Ribonucleico • **ADN:** Ácido Desoxirribonucleico • **SII:** Síndrome del Intestino Irritable • **EH:** Encefalopatía Hepática • **RM:** Razón de Momios • **RR:** Riesgo Relativo • **SIBO:** Sobreproliferación Bacteriana (Small Intestinal Bowel Overgrowth, por sus siglas en inglés) • **b.i.d:** Dos veces al día • **t.i.d:** Tres veces al día • **EDSNC:** Enfermedad Diverticular Sintomática No Complicada

REFERENCIAS

1. Lamanna A, Orsi A. *In vitro* activity of rifaximin and rifampicin against some anaerobic bacteria. *Chemioterapia* 1984; 3: 365–7.
2. Hoover WW, Gerlach EH, Hoban DJ, et al. Antimicrobial activity and spectrum of rifaximin, a new topical rifamycin derivative. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1993; 16: 111–8.
3. Maccaferri S, Vitali B, Klinder A, et al. Rifaximin modulates the colonic microbiota of patients with Crohn's disease: an *in vitro* approach using a continuous culture colonic model system. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65: 2556-2565.
4. Bajaj JS, Heuman DM, Sanyal AJ, et al. Modulation of the metabiome by rifaximin in patients with cirrhosis and minimal hepatic encephalopathy. *PLoS One* 2013; 8: e60042.
5. Xu D, Gao J, Gilliland M 3rd, et al. Rifaximin alters intestinal bacteria and prevents stress-induced gut inflammation and visceral hyperalgesia in rats. *Gastroenterology* 2014; 146: 484-496.

6. Dumitrascu DL, Bakulin I, Berzigotti A, Cravo M, Gombošová L, Lukas M, et al. Update on the Role of Rifaximin in Digestive Diseases. *J Gastrointestin Liver Dis.* 2023 Apr 1;32(1):92-109.
7. Hong KS, Kim JS. Rifaximin for the treatment of acute infectious diarrhea. *Therap Adv Gastroenterol.* 2011 Jul;4(4):227-35.
8. Ng QX, Ho CYX, Shin D, Venkatanarayanan N, Chan HW. A meta-analysis of the use of rifaximin to prevent travellers' diarrhoea. *J Travel Med.* 2017 Sep 1;24(5). doi: 10.1093/jtm/tax025.
9. Novoa-Farias O, Frati-Munari AC, Peredo MA, Flores-Juárez S, Novoa-García O, Galicia-Tapia J, Romero-Carpio CE. Susceptibility to rifaximin and other antimicrobials of bacteria isolated in patients with acute gastrointestinal infections in Southeast Mexico. *Rev Gastroenterol Mex.* 2017 Jul-Sep;82(3):226-233.
10. Pimentel M, Lembo A, Chey WD, et al. Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation. *N Engl J Med* 2011; 364:22-32
11. Menees SB, Maneerattannaporn M, Kim HM, Chey WD. The efficacy and safety of rifaximin for the irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012; 107:28-35.
12. Lembo A, Pimentel M, Rao SS, et al. Repeat Treatment With Rifaximin Is Safe and Effective in Patients With Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology* 2016; 151:1113-1121
13. Wang J, Zhang L, Hou X. Efficacy of rifaximin in treating with small intestine bacterial overgrowth: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021 Dec;15(12):1385-1399. doi: 10.1080/17474124.2021.2005579. Epub 2021 Nov 26.
14. Gatta L, Scarpignato C. Systematic review with meta-analysis: rifaximin is effective and safe for the treatment of small intestine bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017 Mar;45(5):604-616. doi: 10.1111/apt.13928. Epub 2017 Jan 12
15. Colecchia A, Vestito A, Pasqui F, et al. Efficacy of long term cyclic administration of the poorly absorbed antibiotic Rifaximin in symptomatic, uncomplicated colonic diverticular disease. *World J Gastroenterol.* 2007;13(2):264-9.

16. Bianchi M, Festa V, Moretti A, et al. Meta-analysis: long-term therapy with rifaximin in the management of uncomplicated diverticular disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011; 33:902–10.
17. Cheng J, Chen Y, Cao W, Zuo G. Is rifaximin better than nonabsorbable disaccharides in hepatic encephalopathy?: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2021;100:e28232.
18. Han X, Luo Z, Wang W, et al. Efficacy and Safety of Rifaximin Versus Placebo or Other Active Drugs in Critical ill Patients With Hepatic Encephalopathy. *Front Pharmacol* 2021;12: 696065.
19. Dhiman RK, Thumburu KK, Verma N, et al. Comparative Efficacy of Treatment Options for Minimal Hepatic Encephalopathy: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18:800-812.e25.
20. Zacharias HD, Kamel F, Tan J, Kimer N, Gluud LL, Morgan MY. Rifaximin for prevention and treatment of hepatic encephalopathy in people with cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023 Jul 19;7(7):CD011585. doi: 10.1002/14651858.CD011585.pub2.
21. Dayan AD: Rifaximin (Normix®) Preclinical Expert Report. London, submitted to Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, 1997.
22. Gillis JC, Brogden RN: Rifaximin. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential in conditions mediated by gastrointestinal bacteria. *Drugs* 1995; 49:467–484.
23. Rifaximin label approved on 05/25/2004 ([http:// www.fda.gov/cder/foi/label/2004/21361_xifaxan_lbl.pdf](http://www.fda.gov/cder/foi/label/2004/21361_xifaxan_lbl.pdf)).

Capítulo 15

Terapias Herbales

Dr. Ramón I. Carmona Sánchez^A, E.M. Daniel I. Carmona Guerrero^B

PUNTOS CLAVE

- La medicina alternativa y complementaria (MAC) se define como el conjunto de prácticas con fines terapéuticos que se desvía de la medicina convencional y puede emplearse en forma aislada o concomitante con esta última.
- Las terapias y remedios herbales forman parte de la MAC.
- Los fitofármacos son medicamentos cuya sustancia activa contiene el extracto de una determinada planta o de la combinación de diversas plantas, raíces y vegetales.
- La menta piperita y el STW-5 son dos fitofármacos disponibles en México, que han demostrado efectividad para el control sintomático en la dispepsia funcional y el síndrome de intestino irritable.
- Sin embargo, la evidencia que sustenta el empleo de la mayoría de las terapias herbales se encuentra en desarrollo y aún es de baja calidad.

PROS Y CONTRAS DE LAS TERAPIAS HERBALES EN GASTROENTEROLOGÍA.

La medicina alternativa y complementaria (MAC) se define como las prácticas con fines terapéuticos que se desvían de la medicina convencional y que pueden emplearse en forma aislada o concomitante con esta última.¹ La MAC comprende tratamientos y procedimientos diagnósticos que han surgido de teorías y conceptos propios del estado de salud – enfermedad, y se basan en ideas, creencias y prácticas ancestrales. En muchos casos, utilizan remedios que se perciben como menos tóxicos o dañinos que los tratamientos alópatas, por lo que han sido ampliamente utilizados en padecimientos crónicos, principalmente, en los trastornos funcionales digestivos, la enfermedad inflamatoria intestinal y diversas hepatopatías.¹⁻⁴

^AMédico Internista y Gastroenterólogo. Práctica Privada. San Luis Potosí, México

^BMédico Interno de Pregrado. Escuela de Medicina, Universidad Cuauhtémoc, Campus San Luis Potosí, México

Las terapias y remedios herbales forman parte de la MAC y se han usado durante siglos en todas las culturas, pero en las últimas décadas hay una tendencia creciente en su empleo, incluso en países desarrollados.⁵ La automedicación con remedios herbales es muy frecuente y esto se debe a múltiples factores. Estas terapias se promueven para alcanzar metas a las que todo enfermo aspira, aunque sean muy subjetivas, como lograr el bienestar general, incrementar la inmunidad o mejorar la salud física y mental. También contribuyen su aparente efectividad “comprobada” por generaciones, así como su accesibilidad y relativo bajo costo.

Por otro lado, se conciben como terapias inocuas por su origen natural. Desafortunadamente, estas preparaciones no son reguladas como los fármacos convencionales y existe una justificada preocupación por los riesgos para la salud debido a la existencia de ingredientes potencialmente tóxicos, la opacidad en la información sobre su contenido, posibles contaminantes, adulterantes e interacciones con medicamentos en pacientes con polifarmacia. El espectro de efectos farmacológicos y toxicológicos atribuidos a los remedios herbales incluye la alteración de pruebas bioquímicas, reacciones alérgicas, genotoxicidad, carcinogenicidad, teratogenicidad, daño directo a órganos (en especial al hígado) e incluso muerte.^{5,6} El uso de suplementos herbolarios debe evitarse de ser posible, o al menos vigilarse en forma estrecha en grupos de alto riesgo, como niños y ancianos, mujeres embarazadas o en lactancia y en pacientes inmunocomprometidos.

A pesar de lo anterior, debemos reconocer que la investigación apeada al método científico se ha incrementado sustancialmente en este campo. Existen cada vez más estudios aleatorizados, controlados y comparativos contra placebo que han evaluado diversas terapias herbales en escenarios clínicos específicos con aparentes buenos resultados.⁷⁻⁹ Desafortunadamente, la heterogeneidad de los estudios, las diversas preparaciones, el seguimiento variable, las diferentes definiciones de éxito y los desenlaces clínicos hacen que la calidad de la evidencia sea baja. En la tabla 1 se muestra el resultado de una búsqueda realizada en PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) para encontrar las terapias herbales evaluadas mediante ensayos clínicos, aleatorizados, controlados y comparativos (con placebo, terapias activas o ambas), que hubieran sido publicados entre 2019 y 2024, limitadas al idioma inglés.

LOS FITOFÁRMACOS

En las últimas décadas se ha retomado la investigación formal en la herbolaria a través de la fitofarmacología, que se orienta al estudio de

los extractos estandarizados de plantas medicinales. A diferencia de un fármaco químico que proviene de una molécula sintetizada, los fitofármacos son medicamentos cuya sustancia activa contiene el extracto de una determinada planta o de la combinación de diversas plantas, raíces y vegetales. Esto proporciona preparados estandarizados que pueden ser evaluados y, posteriormente, administrados de manera similar a un fármaco convencional. Este proceso ha dado por resultado productos medicinales patentados y etiquetados que pueden ser prescritos en la práctica diaria. Algunos fitofármacos que se encuentran disponibles para su uso en gastroenterología proveen el atractivo adicional de ejercer su efecto a través de diversos blancos terapéuticos, lo que los convierte en agentes multipropósito, especialmente útiles en el manejo de los trastornos de la interacción cerebro-intestino. A continuación, revisaremos dos fitofármacos que se encuentran disponibles en México.

MENTA PIPERITA

Definición. La menta piperita es una planta híbrida de la menta acuática (*Mentha aquatica*) y la hierbabuena (*Mentha spicata*) perteneciente a la familia taxonómica *Lamiaceae*, que está ampliamente distribuida en las regiones templadas del mundo. Tiene una amplia variedad de aplicaciones en la medicina tradicional, y también se utiliza como agente aromatizante y té funcional.¹⁰

Mecanismo de acción. El aceite de menta piperita es volátil y su principio activo es el mentol, que tiene propiedades antiespasmódicas debido a su capacidad para bloquear los canales de calcio del músculo liso intestinal.¹¹ Aunque sus beneficios clínicos se han atribuido al efecto antiespasmódico, existe evidencia de otros posibles mecanismos de acción, entre los que destacan: modulación de la sensibilidad visceral y central, efectos antioxidantes, antiparasitarios, antifúngicos, moduladores de la microbiota y antiinflamatorios directos.¹⁰⁻¹⁷ Existen estudios en humanos que han demostrado que la inhalación de la menta mejora la atención y estudios en roedores que sugieren que el mentol tiene efectos ansiolíticos dependientes de la dosis a través de las vías de la dopamina.¹⁵ El aceite de menta ejerce efectos sobre la función esofágica, gástrica, del intestino delgado, de la vesícula biliar y del colon, por lo que su aplicación clínica en la gastroenterología es, potencialmente, amplia y ha mostrado una rápida expansión.^{11,16,17}

Indicación. El aceite de menta ofrece beneficios para el control de los síntomas generales y el dolor abdominal en pacientes con síndrome de intestino irritable (SII). Consensos y guías recientes recomiendan su empleo

como agente terapéutico en forma independiente de los antiespasmódicos, y no ha sido indicado en forma específica para algún subtipo de SII.¹⁹⁻²⁰ Ya que ha demostrado buen efecto clínico en la dispepsia funcional (DF),^{16,17} es válido pensar que el perfil del paciente que mayor beneficio terapéutico podría obtener es aquel con sobreposición de DF y SII.

Evidencia clínica. Múltiples estudios han evaluado la efectividad del tratamiento con aceite de menta en el SII. Cinco revisiones sistemáticas y metaanálisis que han incluido solo estudios clínicos aleatorizados, controlados y comparativos con placebo, de moderada calidad han sido publicados.²¹⁻²⁵ Todos han demostrado que el aceite de menta es superior al placebo en el alivio global de síntomas con un número necesario a tratar (NNT) de 2.5-4, y superior al placebo en el alivio del dolor abdominal con un NNT de 4 a 7. La principal crítica para estos metaanálisis es la gran heterogeneidad de los ensayos clínicos incluidos, principalmente, en los criterios definitorios del SII, los subgrupos estudiados, en la dosis utilizada, la presentación del fármaco y la duración del tratamiento.

Estudios más recientes, no incluidos en los metaanálisis mencionados, han mostrado hallazgos menos prometedores y confirman la necesidad de más investigación. Un ensayo clínico, controlado y aleatorizado, que comparó la administración de 182 mg de aceite de menta de liberación intestinal, 182 mg de aceite de menta de liberación íleo-colónica y placebo por 4 semanas, no encontró reducción estadísticamente significativa en la respuesta al dolor abdominal o el alivio general de los síntomas en los enfermos con SII (Roma IV).²⁶ Sin embargo, en comparación con el placebo, el aceite de menta liberado en el intestino delgado produjo mejoras significativas en los resultados secundarios, incluyendo la puntuación del dolor abdominal, el malestar y la gravedad del SII.

Otro ensayo clínico, controlado y aleatorizado, que comparó la administración de 180 mg de aceite de menta 3 veces al día *versus* placebo por 6 semanas, no encontró diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos en el alivio global de los síntomas de los enfermos con SII moderado a grave (Roma IV).²⁷ El costo-efectividad del tratamiento con aceite de menta de liberación en el intestino delgado fue evaluado mediante un ensayo multicéntrico, aleatorizado y controlado con placebo, por 8 semanas en pacientes con SII.²⁸ El estudio demostró que, cuando se utiliza el dolor abdominal como parámetro de respuesta, el aceite de menta tiene una alta probabilidad de ser rentable y su uso podría justificarse por los modestos incrementos en las escalas de calidad de vida.

Interacciones. Algunos ensayos experimentales han mostrado que la administración crónica de aceite de menta piperita puede reducir el efecto

analgésico de la codeína, prolongar el efecto del midazolam, mejorar la biodisponibilidad de la ciclosporina oral y ejercer efecto sinérgico con antimicrobianos, pero no existe información que confirme estos efectos en su uso clínico en humanos.²⁹⁻³¹

Posología. Existen diversas presentaciones del aceite de menta piperita que varían, no solo en los miligramos por unidad, sino, también, en su forma de liberación. La dosis recomendada por el fabricante de la presentación actualmente disponible en México para el adulto es una cápsula de 181.6 mg de liberación intestinal antes de los alimentos, 3 veces al día. No existe consenso en la duración adecuada del tratamiento, pero la información disponible varía de 2 a 12 semanas.

Eventos adversos. El aceite de menta ha mostrado tener un buen perfil de seguridad y tolerancia en los estudios clínicos. Los eventos adversos han sido, significativamente, más frecuentes en comparación con placebo, aunque generalmente leves y transitorios.²¹⁻²⁶ De acuerdo con los resultados obtenidos en diversos metaanálisis, el riesgo relativo de presentar algún efecto adverso es de 1.4 a 1.57 veces más en comparación con placebo, y el número necesario para dañar es de 125.²²⁻²⁵ Se ha informado que los efectos del aceite de menta sobre la función del esófago y del esfínter esofágico inferior pueden provocar el desarrollo de síntomas de reflujo.²³ Es aquí donde las diferentes presentaciones y formas de liberación del fármaco (liberación en intestino delgado o liberación íleo-colónica) pudieran ser relevantes.

Disponibilidad en México. A lo largo del tiempo, ha habido otras formas de presentación comercialmente disponibles en nuestro país, por lo que se sugiere a los lectores estar atentos a este respecto. Al momento de escribir este capítulo, el aceite de menta piperita se encuentra disponible en México en presentación de cápsulas de 181.6 mg de liberación intestinal para libre venta, por lo que no requiere receta médica.

STW-5.

Definición. El STW-5 es un fitofármaco que contiene extractos hidro-etanólicos de nueve hierbas combinadas en una proporción fija (*Iberis amara totalis recens*, *Angelicae radix*, *Cardui mariae fructus*, *Chelidonii herba*, *Liquiritiae radix*, *Matricariae flos*, *Melissae folium*, *Carvi fructus* y *Menthae piperitae folium*), que ha sido comercializado en Europa como medicamento de libre venta para el alivio de la dispepsia y el SII desde la década de los años sesenta.^{32,33}

Mecanismo de acción. El STW-5 se considera un agente terapéutico multipropósito, ya que ha mostrado actuar sobre diversos blancos terapéuticos en forma simultánea.^{34,35} En modelos farmacológicos *in vitro* se ha demostrado que tiene efecto dual (relajante y tonificante) sobre el músculo liso del intestino delgado,³⁶ produce relajación del músculo liso del colon, ejerce efectos prosecretorios,³⁷ antiinflamatorio y antioxidante en el intestino,³⁸ y mejora la hipersensibilidad visceral.³⁹⁻⁴¹ Estudios más recientes han demostrado que el STW-5 ejerce efectos benéficos en modelos inducidos de disbiosis intestinal a través de tres rutas diferentes: una mayor producción microbiana de ácidos grasos de cadena corta, una producción microbiana de metabolitos potencialmente bioactivos de los componentes del fitofármaco y mediante la proliferación de bacterias benéficas.^{42,43}

Indicación. El STW-5 está indicado en el control sintomático del SII y de la dispepsia funcional.³²⁻³⁴ Por lo tanto, el perfil del paciente que mayor beneficio puede obtener del fitofármaco es aquel con síndrome de sobreposición. Los estudios clínicos han demostrado que el STW-5 es, significativamente, mejor que el placebo para reducir el dolor abdominal y las puntuaciones de los síntomas globales en el SII, y no establecen diferencia entre subtipos de la enfermedad.^{33,34,44}

Evidencia clínica. Una docena de estudios no controlados y observacionales, publicados entre 1980 y 1990, informaron sobre la eficacia del STW-5 para el alivio de síntomas gastrointestinales en diversos escenarios clínicos.⁴⁵ A partir del año 2000 aparecieron estudios de buen diseño metodológico que evaluaron este fitofármaco en trastornos funcionales digestivos, principalmente, en la dispepsia funcional. El estudio más grande publicado hasta ahora en SII es un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado y comparativo con placebo en que se investigó la eficacia y seguridad del STW-5 en 208 pacientes con diversos subtipos del SII en los Estados Unidos de Norteamérica.⁴⁶ El fitofármaco fue significativamente mejor que el placebo para reducir el dolor abdominal y la puntuación en la escala global de síntomas (flatulencia, meteorismo, distensión, sensación de evacuación incompleta).

Más evidencia sobre su efectividad surgió de un estudio de no intervención en más de 2,500 pacientes con SII que recibieron STW-5 durante un máximo de 4 semanas, en el que se demostró disminución en la puntuación de síntomas individuales abdominales entre 65 y 80%.⁴⁷ En este trabajo, 80 % de los médicos y pacientes evaluaron la eficacia de STW-5 como muy buena o buena. La mayor evidencia sobre la efectividad del STW-5 en SII surgió de estudios de vigilancia post mercadeo y observacionales retrospectivos. Diversos metaanálisis y revisiones sistemáticas que evalúan al STW-5 coinciden en señalar que existe evidencia de sus

efectos beneficiosos en el SII, pero también la necesidad de más y mejores estudios con ensayos de alta calidad.^{44,48-50}

Interacciones. No existen informes sobre intreracciones medicamentosas relevantes del STW-5 en humanos. Los estudios publicados, hasta ahora, señalan que el STW-5 fue bien tolerado en las poblaciones examinadas, independientemente de enfermedades concomitantes y sin interacciones medicamentosas.⁵¹

Posología. La dosis para adultos recomendada por el fabricante es de 20 gotas en una pequeña cantidad de líquido, antes o con los alimentos, 3 veces al día. El mecanismo de acción es rápido y se considera máximo a las 4 semanas. Según el fabricante, el fitofármaco puede utilizarse por periodos prolongados, aunque no existe consenso sobre la duración óptima del tratamiento.

Eventos adversos. El STW-5 ha mostrado un buen perfil de seguridad y tolerancia, tanto en los estudios clínicos, como en la vigilancia postcomercialización. La seguridad de STW-5 ha sido evaluada en estudios clínicos, preclínicos y controlados, de no intervención y retrospectivos que incluyeron toxicidad aguda, subcrónica y crónica, con enfoque específico en hepatotoxicidad, toxicidad reproductiva, fertilidad, embriotoxicidad y fetotoxicidad, mutagenicidad y citotoxicidad, y no mostraron efectos relevantes de seguridad para el uso humano.⁴⁷ No se produjeron reacciones adversas graves y los estudios tampoco encontraron desviaciones clínicamente significativas de los valores de laboratorio. Las reacciones de hipersensibilidad pueden ocurrir muy raramente y pueden tomar la forma de prurito, disnea o reacciones cutáneas en pacientes predispuestos.⁵² En más de 50 años de uso clínico, hay un solo informe publicado sobre hepatotoxicidad grave asociada a STW-5 que condujo a trasplante hepático.⁵

Disponibilidad en México. El STW-5 se encuentra disponible en México en presentación de frasco gotero con 20, 50 o 100 ml, para libre venta y no requiere receta médica.

CONCLUSIÓN

Las terapias herbales son una parte importante de la medicina alternativa y complementaria, que se han utilizado en todas las culturas desde tiempos inmemoriales. En las últimas décadas ha habido un interés creciente sobre su utilidad real y potencial. A esto han contribuido múltiples factores como su aparente efectividad “probada” a lo largo del tiempo, accesibilidad, relativo bajo costo y su aparente inocuidad. Es un hecho

que cada vez más remedios herbales son estudiados mediante la aplicación del método científico. La fitofarmacología ha permitido conocer los principios activos, extraer y elaborar preparados estandarizados que pueden ser evaluados y luego administrados como un fármaco convencional. Aquí discutimos dos fitofármacos que hoy podemos prescribir en nuestra práctica diaria con aceptable efectividad. Sin embargo, la evidencia que sustenta el empleo de la mayoría de las terapias herbales se encuentra en desarrollo, aún es de baja calidad y tiene mucho camino por recorrer. Es nuestra responsabilidad darle seguimiento a la investigación formal de estas opciones terapéuticas, ya sea para aprovechar sus bondades o proteger a nuestros pacientes contra potenciales riesgos.

ABREVIATURAS

• **MAC:** Medicina Alternativa y Complementaria • **SII:** Síndrome de Intestino Irritable
• **DF:** Dispepsia Funcional • **mg:** miligramos • **mL:** mililitros • **NNT:** Número Necesario a Tratar

REFERENCIAS

1. Carmona-Sánchez R, Álvarez-Tostado F. La prevalencia del uso de medicina alternativa y complementaria en pacientes con síndrome de intestino irritable, dispepsia funcional y enfermedad por reflujo gastroesofágico. *Rev Gastroenterol Méx.* 2005; 70: 393-98.
2. Korzenik J, Koch AK, Langhorst J. Complementary and integrative gastroenterology. *Med Clin North Am.* 2017; 101: 943-954.
3. Kim YS, Kim JW, Ha NY, Kim J, Ryu HS. Herbal therapies in functional gastrointestinal disorders: A narrative review and clinical implication. *Front Psychiatry.* 2020; 11: 601.
4. Gwee KA, Holtmann G, Tack J, et al. Herbal medicines in functional dyspepsia-Untapped opportunities not without risks. *Neurogastroenterol Motil.* 2021; 33: e14044.
5. Hassen G, Belete G, Carrera KG, et al. Clinical implications of herbal supplements in conventional medical practice: A US perspective. *Cureus.* 2022; 14: e26893.
6. Teschke R, Wolff A, Frenzel C, Schulze J. Review article: Herbal hepatotoxicity—an update on traditional Chinese medicine preparations. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014; 40: 32-50.
7. Wu YB, Dai YK, Zhang L, et al. Pharmacological treatments of Chinese herbal medicine for irritable bowel syndrome in adults: A network

- meta-analysis of randomized controlled trials. PLoS One. 2021; 16: e0255665.
8. Ha NY, Jeong H, Lee H, Ko SJ, Park JW, Kim J. Safety and effectiveness of traditional herbal medicine Siho-sogan-san in functional dyspepsia: A systematic review and meta-analysis. J Ethnopharmacol. 2023; 313: 116518.
 9. Zhang L, Wu YB, Dai YK, et al. Efficacy and safety of Qingre-Chushi therapies in active ulcerative colitis: A network meta-analysis. PLoS One. 2021 Sep 20;16: e0257599.
 10. Mahendran G, Rahman L. Ethnomedicinal, phytochemical and pharmacological updates on Peppermint (*Mentha × piperita* L.)-A review. Phytother Res. 2020; 34: 2088-2139.
 11. Zhao H, Ren S, Yang H, et al. Peppermint essential oil: its phytochemistry, biological activity, pharmacological effect and application. Biomed Pharmacother. 2022; 154: 113559.
 12. Kamatou GP, Vermaak I, Viljoen AM, Lawrence BM. Menthol: a simple monoterpene with remarkable biological properties. Phytochemistry. 2013;96:15-25.
 13. Abd El-Hack ME, Kamal M, Altaie HAA, et al. Peppermint essential oil and its nano-emulsion: Potential against aflatoxigenic fungus *Aspergillus flavus* in food and feed. Toxicon. 2023; 234:107309.
 14. Thapa S, Luna RA, Chumpitazi BP, et al. Peppermint oil effects on the gut microbiome in children with functional abdominal pain. Clin Transl Sci. 2022; 15:1036-1049.
 15. Diniz do Nascimento L, Moraes AAB, Costa KSD, et al. Bioactive natural compounds and antioxidant activity of essential oils from spice plants: new findings and potential applications. Biomolecules. 2020; 10: 988.
 16. Chumpitazi BP, Kearns GL, Shulman RJ. Review article: the physiological effects and safety of peppermint oil and its efficacy in irritable bowel syndrome and other functional disorders. Aliment Pharmacol Ther. 2018; 47: 738-752.
 17. Scarpellini E, Broeders B, Schol J, et al. The use of peppermint oil in gastroenterology. Curr Pharm Des. 2023; 29: 576-583.

18. Nee J, Lembo A. Review Article: Current and future treatment approaches for IBS with diarrhoea (IBS-D) and IBS mixed pattern (IBS-M). *Aliment Pharmacol Ther.* 2021; 54 (Suppl 1): S63-S74.
19. Moayyedi P, Andrews CN, MacQueen G, et al. Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice guideline for the management of irritable bowel syndrome (IBS). *J Can Assoc Gastroenterol.* 2019; 2: 6-29.
20. Lacy BE, Pimentel M, Brenner DM, Chey WD, Keefer LA, Long MD, Moayyedi P. ACG Clinical Guideline: Management of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2021; 116: 17-44.
21. Ford AC, Talley NJ, Spiegel BM, Foxx-Orenstein AE, Schiller L, Quigley EM, Moayyedi P. Effect of fibre, antispasmodics, and peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2008; 337: a2313.
22. Ruedert L, Quatero AO, de Wit NJ, van der Heijden GJ, Rubin G, Muris JW. Bulking agents, antispasmodics and antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; 8: Cd003460
23. Khanna R, MacDonald JK, Levesque BG. Peppermint oil for the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Gastroenterol.* 2014; 48: 505-12.
24. Alammari N, Wang L, Saberi B, Nanavati J, Holtmann G, Shinohara RT, Mullin GE. The impact of peppermint oil on the irritable bowel syndrome: a meta-analysis of the pooled clinical data. *BMC Complement Altern Med.* 2019; 19: 21.
25. Ingrosso MR, Ianiro G, Nee J, Lembo AJ, Moayyedi P, Black CJ, Ford AC. Systematic review and meta-analysis: efficacy of peppermint oil in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2022; 56: 932-941.
26. Weerts ZZRM, Masclee AAM, Wittman BJM, et al. Efficacy and safety of peppermint oil in a randomized, double-blind trial of patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2020; 158: 123-136.
27. Nee J, Ballou S, Kelley JM, et al. Peppermint oil treatment for irritable bowel syndrome: A randomized placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol.* 2021; 116: 2279-2285.
28. Weerts ZZRM, Essers BAB, Jonkers DMAE, et al. A trial-based econo-

mic evaluation of peppermint oil for the treatment of irritable bowel syndrome. *United European Gastroenterol J.* 2021; 9: 997-1006.

29. Samojlik I, Petković S, Mimica-Dukić N, Božin B. Acute and chronic pretreatment with essential oil of peppermint (*Mentha piperita* L., Lamiaceae) influences drug effects. *Phytother Res.* 2012; 26: 820-5.
30. Wacher VJ, Wong S, Wong HT. Peppermint oil enhances cyclosporine oral bioavailability in rats: comparison with D-alpha-tocopheryl poly (ethylene glycol 1000) succinate (TPGS) and ketoconazole. *J Pharm Sci.* 2002; 91: 77-90.
31. Rosato A, Carocci A, Catalano A, et al. Elucidation of the synergistic action of *Mentha Piperita* essential oil with common antimicrobials. *PLoS One.* 2018; 13: e0200902.
32. Malfertheiner P. STW 5 (Iberogast) Therapy in gastrointestinal functional disorders. *Dig Dis.* 2017; 35 (Suppl 1):25–9.
33. Kim YS, Kim JW, Ha NY, Kim J, Ryu HS. Herbal therapies in functional gastrointestinal disorders: A Narrative review and clinical implication. *Front Psychiatry.* 2020; 11:601.
34. Allescher HD, Burgell R, Malfertheiner P, Mearin F. Multi-target treatment for irritable bowel syndrome with STW 5: Pharmacological Modes of Action. *J Gastrointestin Liver Dis.* 2020; 29: 227-233.
35. Allescher HD, Abdel-Aziz H. Mechanism of Action of STW 5 in Functional Dyspepsia and IBS: The Origin of Multi-Target. *Dig Dis.* 2017; 35 (Suppl 1): 18-24.
36. Ammon HP, Kelber O, Okpanyi SN. Spasmolytic and tonic effect of Iberogast (STW 5) in intestinal smooth muscle. *Phytomedicine* 2006; 13 (Suppl 5): 67-749.
37. Krueger D, Gruber L, Buhner S, Zeller F, Langer R, Seidl S, Michel K, Schemann M. The multi-herbal drug STW 5 (Iberogast) has prosecretory action in the human intestine. *Neurogastroenterol Motil* 2009; 21: 1203-e110.
38. Michael S, Kelber O, Hauschildt S, Spanel-Borowski K, Nieber K. Inhibition of inflammation-induced alterations in rat small intestine by the herbal preparations STW 5 and STW 6. *Phytomedicine* 2009; 16: 161-171.

39. Simmen U, Kelber O, Okpanyi SN, Jaeggi R, Bueter B, Weiser D. Binding of STW 5 (Iberogast) and its components to intestinal 5-HT, muscarinic M3, and opioid receptors. *Phytomedicine* 2006; 13 (Suppl 5): 51-55.
40. Müller MH, Liu CY, Glatzle J, Weiser D, Kelber O, Enck P, Grundy D, Kreis ME. STW 5 (Iberogast) reduces afferent sensitivity in the rat small intestine. *Phytomedicine* 2006; 13 (Suppl 5): 100-106.
41. Liu CY, Muller MH, Glatzle J, Weiser D, Kelber O, Enck P, et al. The herbal preparation STW 5 (Iberogast) desensitizes intestinal afferents in the rat small intestine. *Neurogastroenterol Motil* 2004; 16:759–64.
42. Mohamed SS, Abdeltawab NF, Wadie W, Ahmed LA, Ammar RM, Rabini S, Abdel-Aziz H, Khayyal MT. Effect of the standard herbal preparation, STW5, treatment on dysbiosis induced by dextran sodium sulfate in experimental colitis. *BMC Complement Med Ther.* 2021; 21: 168.
43. Ammar RM, Pferschy-Wenzig EM, Van den Abbeele P, Verstrepen L, Ghyselincx J, Thumann T, Bauer R. Possible role of the gut microbiome in mediating the beneficial effects of the six-herbal formulation STW 5-II on digestive health. *Phytomedicine.* 2023; 119: 154996.
44. Rahimi R, Abdollahi M. Herbal medicines for the management of irritable bowel syndrome: A comprehensive review. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 589-600.
45. Grundmann O, Yoon SL. Complementary and alternative medicines in irritable bowel syndrome: an integrative view. *World J Gastroenterol.* 2014; 20:346-62.
46. Madisch A, Holtmann G, Plein K, Hotz J. Treatment of irritable bowel syndrome with herbal preparations: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled, multi-centre trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004; 19: 271–279.
47. Ottillinger B, Storr M, Malfertheiner P, Allescher HD. STW 5 (Iberogast®)—a safe and effective standard in the treatment of functional gastrointestinal disorders. *Wien Med Wochenschr.* 2013; 163: 65–72.
48. Liu JP, Yang M, Liu YX, Wei M, Grimsgaard S. Herbal medicines for treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; 1:CD004116.
49. Hawrelak JA, Wohlmuth H, Pattinson M, et al. Western herbal medici-

nes in the treatment of irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Med*. 2020; 48: 102233.

50. Tan N, Gwee KA, Tack J, Zhang M, Li Y, Chen M, Xiao Y. Herbal medicine in the treatment of functional gastrointestinal disorders: A systematic review with meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020; 35: 544-556.
51. Lapina TL, Trukhmanov AS. Herbal preparation STW 5 for functional gastrointestinal disorders: Clinical experience in everyday practice. *Dig Dis*. 2017; 35 (Suppl 1): 30-35
52. Teschke R, Frenzel C, Glass X, Schulze J, Eickhoff A. Greater celandine hepatotoxicity: a clinical review. *Ann Hepatol*. 2012; 11: 838–48.
53. Sáez-González E, Conde I, Díaz-Jaime FC, Benlloch S, Prieto M, Berenguer M. Iberogast-induced severe hepatotoxicity leading to liver transplantation. *Am J Gastroenterol*. 2016; 111:1364-5.

Capítulo 16

Aspectos Farmacológicos de la Terapia de Erradicación para *Helicobacter pylori*. Recomendaciones Prácticas en México

Dr. Francisco Esquivel Ayanegui^A

PUNTOS CLAVE

- La infección por *Helicobacter pylori* es prevalente en nuestro medio y cuando la patogenicidad de la cepa es alta, asociada a condiciones propicias del huésped y, en ocasiones, a factores ambientales, puede producir enfermedades como úlcera péptica, linfoma mucoso de bajo grado o lesiones premalignas como atrofia, metaplasia y displasia, que pueden propiciar el cáncer gástrico.
- Hay indicaciones precisas para investigar la infección y el diagnóstico de hacerse mediante estudios con buena sensibilidad y especificidad, como la prueba de aliento con carbono-13, la detección de antígenos monoclonales en heces o la realización de estudio endoscópico con toma de biopsias para prueba rápida de ureasa y estudio histopatológico.
- Si se confirma la infección, debe darse tratamiento, considerando los índices de resistencia regionales a ciertos antibióticos utilizados con frecuencia en esquemas de erradicación, principalmente claritromicina, metronidazol y levofloxacino, con el fin de reducir la posibilidad de falla al tratamiento.
- El tratamiento de erradicación debe darse por 14 días con la dosis adecuada de el o los antibióticos y con inhibición suficiente de la secreción de ácido, ya sea con inhibidor de bomba de protones o bloqueador de ácido competitivo con potasio. El tratamiento ideal, en caso de disponibilidad de cultivo o pruebas moleculares, sería el guiado por susceptibilidad antimicrobiana.

A la infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) se le considera como la más prevalente a nivel mundial. Una vez que la bacteria coloniza el estómago, se desencadena un proceso inflamatorio que, de acuerdo con la virulencia de la cepa, condiciones del huésped y, en ocasiones, factores medioambientales, condicionan la evolución a largo plazo. La mayoría de los individuos colonizados desarrollan gastritis superficial, habitualmente, asintomática. Entre 15 y 20% de sujetos infectados con cepas de *H. pylori* más virulentas, con expresión de la isla de patogenicidad para el gen asociado a citotoxina (cag-PAI), que codifica para el sistema secretor tipo 4 y para la oncoproteína CagA, y que además secretan la citotoxina vacuolizante A (VacA), son las que se asocian con mayor frecuencia al desarrollo de

^AGastroenterología – Endoscopia Gastrointestinal, Hospital Star Médica, Morelia, Michoacán.

patologías específicas como la úlcera péptica, el linfoma mucoso de bajo grado (MALT) y el adenocarcinoma gástrico.¹

Hay indicaciones bien definidas para investigar la infección (Tabla 1), mismas que han sido propuestas en diferentes consensos y guías de manejo, incluido el último reporte de consenso de Maastricht VI/Florenia.² La confirmación del diagnóstico debe hacerse por métodos con adecuada sensibilidad y especificidad, por lo que se sugiere realizar pruebas no invasivas como la de aliento con carbono-13 (UBT-C¹³) o la detección de antígenos monoclonales de *H. pylori* en heces (SAT) en pacientes menores de 55 años y sin datos de alarma, mientras que, en pacientes mayores de 55 años, con datos de alarma o en áreas con alta prevalencia de cáncer, debe realizarse una endoscopia como procedimiento de diagnóstico inicial. Una vez corroborada la infección, deberá darse tratamiento de erradicación.

Tabla 1. Indicaciones para Investigar la Infección por *Helicobacter pylori*.

- Úlcera péptica activa o historia previa de enfermedad ulcerosa.
- Individuos con historia familiar de cáncer gástrico.
- Pacientes con linfoma gástrico de bajo grado (MALT)
- Posterior a resección endoscópica de neoplasia gástrica incipiente.
- Pacientes con dispepsia no investigada.
- Requerimiento a largo plazo de AAS/AINE.
- Anemia por deficiencia de hierro inexplicable después de descartar otras causas.
- Púrpura trombocitopénica en adultos de causa no definida.
- Corroborar erradicación ≥ 30 días después de terminar tratamiento.

Adaptada del reporte de Consenso de Maastricht VI/Florenia 2022.

Durante ya más de 4 décadas se han empleado múltiples esquemas de tratamiento con diferentes combinaciones de antibióticos, con duración variable (7, 10 o 14 días) y diferentes dosis de inhibidores de bomba de protones (IBP) o, más recientemente, con los bloqueadores de ácido competitivos con potasio (PCABs), alcanzando, con algunos de ellos, porcentajes de erradicación cercanos al 90%. En el escenario ideal, la terapia debería ser guiada por sensibilidad antimicrobiana, lo que implicaría realizar endoscopia con toma de biopsias gástricas para inocularlas en medio de cultivo, proceso técnicamente complejo, de costo elevado, poco accesible en muchos sitios y de resultado tardío, lo que ha ocasionado la prescripción empírica de antibióticos, con el consecuente incremento en los índices de resistencias antimicrobianas, causa principal de fallas en el tratamiento.

En los últimos años, el desarrollo de técnicas moleculares, como la secuenciación completa del genoma (SCG) y pruebas de reacción en cadena de polimerasa en tiempo real (RPC-TR), ha permitido la caracterización de *H. pylori* y la detección de mutaciones puntuales, responsables de la

resistencia a diferentes antibióticos.³ La detección molecular se ha realizado en tejido de biopsias, tanto las incluidas en formalina, como las de bloques de parafina, y se han comparado con los resultados del cultivo tradicional + antibiograma,⁴ encontrando buena correlación para determinar resistencias a claritromicina (Cla), levofloxacino (Lev), rifabutina (Rif) y tetraciclina (Tet). Para metronidazol (Met) y amoxicilina (Amx), la correlación para predecir resistencias es menor, debido a una pobre correlación entre el fenotipo y los polimorfismos del genotipo correspondiente. También se realizan ensayos para detección molecular de resistencias bacterianas en heces, con resultados prometedores.

A continuación, se revisan aspectos farmacológicos y mecanismos de resistencia de los antibióticos disponibles en nuestro país, comúnmente utilizados en los diferentes esquemas de erradicación.

Amoxicilina (Amx): Es un betalactámico con propiedades bactericidas que ha demostrado actividad *vs H. pylori in vitro*, tiene estabilidad en medio ácido, altera los procesos de transcripción de la pared bacteriana que, al exponerse a un ambiente osmóticamente inestable, provoca la lisis bacteriana. Entre 1 y 2 horas después de su administración oral alcanza altas concentraciones en secreciones y tejidos corporales, la vida media es de 1 a 2 horas, se elimina (50 a 70%) por vía renal, y su efecto no se ve alterado por alimentos. La Amx está contraindicada en pacientes con alergia verdadera a penicilina y como eventos adversos pueden presentarse diarrea, dolor abdominal, reacciones cutáneas (prurito) y, eventualmente, choque anafiláctico. Los índices de resistencia reportados son bajos (<5%) y las resistencias descritas se asocian, con mayor frecuencia, a sustituciones en el gen *pbp1A* y mutación en T593.⁵ Ha sido utilizada en la mayoría de las terapias de erradicación de primera y segunda línea, a dosis de 2 a 3 g diarios, de acuerdo con el esquema utilizado.

Claritromicina (Cla): Por su potente actividad contra *H. pylori* ha sido el macrólido más utilizado en algunos esquemas de erradicación. Administrada por vía oral su absorción en el tubo digestivo es limitada, pero, una vez absorbida, tiene buena difusión en líquidos corporales y se excreta, principalmente, por vía biliar. Pueden presentarse eventos gastrointestinales adversos relacionados con la dosis e incluyen náusea, vómito, dolor abdominal y diarrea, además, debe tenerse precaución para no administrarlo de manera simultánea con algunos fármacos (astemizol, cisaprida, terfenadina y pimozida), por el riesgo de prolongación del intervalo Q-T y taquiarritmias. La resistencia de *H. pylori* a Cla, en la mayoría de los casos, se debe a mutaciones del gen 23S ARNr y, principalmente, por sustitución en posiciones de transición 2,142 y 2,143. La dosis diaria prescrita en las terapias de erradicación es de 500 mg, 2 veces al día.

Levofloxacin (Lev): Es la fluoroquinolona que más se ha utilizado en esquemas de erradicación, aunque también se han realizado ensayos con moxifloxacin. Su mecanismo de acción es inhibiendo la enzima ADN girasa, esencial para que se mantenga la estructura helicoidal del ADN. Son fármacos de uso común en diversos procesos infecciosos y para todas las edades, lo que genera resistencias adquiridas por el consumo repetido. Después de su administración oral se absorbe y distribuye en los líquidos intra y extracelulares, se metaboliza en hígado y se excreta por orina. Dentro de los efectos adversos se incluyen, náusea, vómito y dolor epigástrico, además, puede favorecer hipoglucemia si se asocia con el consumo de hipoglucemiantes, y se ha relacionado con mayor riesgo de diarrea por *Clostridioides*. Se han reportado casos de neurotoxicidad, tanto periférica, como central, por lo que es preferible evitar su uso en pacientes con trastornos neuromusculares. La resistencia a Lev se debe a mutaciones en el gen *gyrA*, y, específicamente, a sustituciones puntuales en los aminoácidos 87 y 91. La dosis recomendada en tratamientos de erradicación es de 500 mg 2 veces al día.

Metronidazol (Met): Es un nitroimidazol sintético con efecto bactericida, actúa mediante la oxidación del ADN con interrupción de la doble hélice, lo que provoca la muerte celular. Se absorbe bien cuando se administra por vía oral y se distribuye extensamente en líquidos corporales, su metabolismo es en hígado y se excreta principalmente por orina. Los principales efectos secundarios son cefalea, mareo, náusea, vómito, sabor "metálico" de boca y pérdida del apetito. Las resistencias bacterianas se deben a mutaciones o deleciones en los genes *rdxA* o *rfaA* que desembocan en un codón terminal o sustitución de aminoácidos, y se han descrito múltiples mutaciones, algunas que se presentan en casos de resistencia, pero también en situaciones de susceptibilidad, lo que ha dificultado establecer el patrón de resistencia a este antibiótico. En nuestro país los índices de resistencia son mayores al 50%, por lo que su empleo solo se justifica dentro de las terapias cuádruples y a dosis de 1.5 a 2 g diarios en tomas fraccionadas.

Tetraciclina (Tet): Antibiótico con efecto bacteriostático cuyo modo de acción es a través de la unión a la subunidad 30S ribosomal, dando como resultado la inhibición de la síntesis proteica de la bacteria. Después de la administración oral del fármaco, 60 a 80% es absorbido y tiene buena penetración a líquidos y tejidos corporales, la absorción puede disminuir en presencia de alimentos, sales de aluminio, calcio, magnesio y hierro, por lo que no debe darse simultáneamente con estos compuestos. Dentro de los efectos adversos descritos se encuentran, náusea, vómito, diarrea (incluso la inducida por *clostridioides*), fotosensibilidad, trastornos vestibulares y, eventualmente, hepatotoxicidad, principalmente en

mujeres embarazadas. Los índices de resistencia a este antibiótico son bajos (<5%) y la resistencia se ha relacionado con mutaciones en el gen 16S ARNr, con cambios de 3 nucleótidos en las posiciones 926-928. Si el cambio es de solo un nucleótido, el nivel de resistencia es bajo, y si la mutación es triple (AGA926-928TTC), el grado de resistencia es alto. El papel de este antibiótico es importante en la terapia cuádruple con bismuto 2 g diarios, dosis fraccionada.

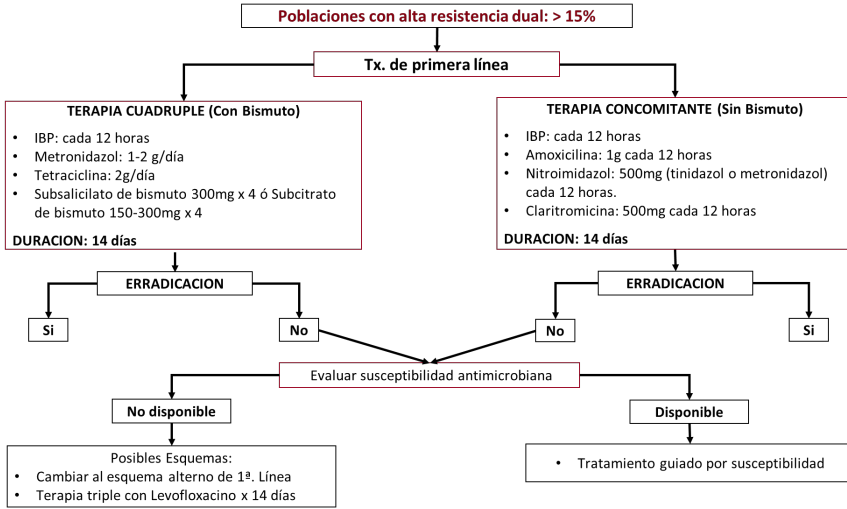
Otro antibiótico, utilizado más recientemente en esquemas de erradicación para *H. pylori* es la rifabutina (Rif), derivado de la rifampicina con efecto bactericida o bacteriostático dependiente de las concentraciones en el sitio de la infección, actúa inhibiendo la síntesis de ARN. Los índices de resistencia reportados son muy bajos (<2%) y se han relacionado a mutaciones en el gen *rpoB*. No se encuentra disponible en México, pero ha sido probado y aceptado en algunos países, en los Estados Unidos se comercializa en cápsulas, con una combinación que incluye Omeprazol 10 mg, Rif 12.5 mg, Amx 250 mg, y se deben tomar 4 cápsulas 3 veces al día para completar una dosis diaria de 150 mg de Rif.

Además de la prescripción adecuada de antibióticos, se ha señalado la importancia de la inhibición sostenida e intensa de la secreción ácida del estómago, para lo que, habitualmente, se han utilizado los IBP a dosis variables y, más recientemente, los PCAB, de los cuales el más estudiado, principalmente en países orientales, ha sido el Vonoprazan (VPZ). Además de su papel en la gastro-protección, el mantener un pH intragástrico >4, favorece un mejor efecto local de los antibióticos. Independientemente del IBP que se elija, la dosis recomendada es de entre 80 y 120 mg por día, en dosis fraccionadas, de preferencia entre 30 y 60 minutos antes de alimento. El VPZ, con mayor potencia y duración de efecto que los IBP, ha sido utilizado a dosis de 20 mg x 2, con efecto adecuado en diferentes esquemas, en la terapia dual a dosis alta con 2 a 3 g de Amx,⁶ incluso en terapias triples con Cla o Lev y, más recientemente, en la terapia cuádruple con resultados iniciales que apoyan su uso, sustituyendo a los IBP. En nuestro país se dispone de Tegoprazan, otro PCAB con características farmacológicas similares a VPZ, sin embargo, aunque parece una opción prometedora, aún no hay evidencia que sustente su uso para el tratamiento de *H. pylori*, en nuestro medio.

Por ahora, mientras se estandarizan las técnicas y se puedan tener disponibles, de manera generalizada, pruebas moleculares que permitan identificar la susceptibilidad antimicrobiana, para implementar una terapia guiada,⁷ sin depender del cultivo tradicional con antibiograma, debemos seguir los lineamientos de las últimas guías y consensos regionales e internacionales, y que coinciden, en lo general, con el último consenso

mexicano sobre *H. pylori*⁸ y del que deriva la propuesta de tratamiento presentada en la Figura 1.

Figura 1. Guía de manejo: IV Consenso Mexicano sobre *Helicobacter pylori* 2017.



Se ha considerado que dado el desarrollo progresivo de resistencias a Cla, la terapia triple convencional con IBP + Amx + Cla, usada como tratamiento de primera línea durante casi 3 décadas, solamente se justificaría en regiones con resistencias conocidas <15% o basada en prueba de susceptibilidad. Por esta razón, y con base en porcentajes de eficacia, se propone iniciar con la terapia cuádruple con bismuto (Bis) o la terapia concomitante, la primera incluye el uso de IBP 40 mg x 2 + Met 1-2 g/d + Tet 2 g/d + Bis (subsalicilato 300 mg x 4 o subcitrato 150 a 300 mg x 4) y la concomitante con IBP 40 mg x 2 + Amx 1g x 2 + Met 500 mg x 2 + Cla 500 mg x 2. En caso de falla inicial, si se dispone de prueba de susceptibilidad antimicrobiana, se realizará la terapia guiada y, si no, se dará como terapia de 2ª línea el esquema cuádruple alterno, al usado inicialmente. Ante una segunda falla, se puede utilizar como rescate la terapia triple con IBP 40 mg x 2 + Amx 1 g x 2 + Lev 500 mg x 2.

El escenario actual en el manejo de la infección por *H. pylori* tiende a la implementación de la medicina de precisión en busca de optimizar resultados y empiezan a surgir nuevas propuestas.^{9,10} Si se toman en cuenta los bajos índices de resistencia a Amx y Rif, se propone como terapia de 1ª o 2ª línea, prescribir la terapia triple con Rif o la terapia dual con dosis alta de Amx + VPZ, y si con estas alternativas hay nueva falla, es mandatorio realizar prueba de susceptibilidad antimicrobiana. Se vislumbra en un futuro no lejano poder contar con pruebas moleculares

que permitan de manera precisa y rápida identificar las cepas de *H. pylori* sensibles a determinados antibióticos, para que de esta manera se pueda diseñar el esquema terapéutico óptimo, que lleven a un mínimo de éxito del 90 %.

En conclusión, la infección por *H. pylori* es altamente prevalente, la mayoría de los casos (75-80%) cursan asintomáticos y, el resto, probablemente colonizados por cepas con mayor patogenicidad, pueden desarrollar enfermedad significativa, hay indicaciones precisas para investigar la infección que, de corroborarse, requiere tratamiento de erradicación con el fin de modificar la historia natural de la úlcera péptica, curar en la mayoría de los casos el linfoma MALT o reducir la incidencia de adenocarcinoma gástrico. El tratamiento ha requerido de modificaciones y nuevas propuestas en los últimos años, debido, principalmente, a fallas de los esquemas de erradicación por incremento en las resistencias bacterianas a varios de los antibióticos comúnmente utilizados, por lo que se hace necesario contar con cultivo o pruebas moleculares rápidas y eficaces,¹¹ que permitan dar terapia guiada por susceptibilidad antimicrobiana y optimizada para cada individuo. Mientras no se tengan disponibles pruebas de sensibilidad, se implementará el manejo empírico según los índices de resistencia conocidos y de acuerdo con las propuestas de las guías regionales.

ABREVIATURAS

• *H. pylori*: *Helicobacter pylori* • **Cag-PAI**: Isla de Patogenicidad del Gen Asociado a la Citotoxina A • **CagA**: Gen Asociado a Citotoxina A • **VacA**: Citotoxina Vacuolizante • **MALT**: Linfoma Mucoso de Bajo Grado • **UBT-C13**: Prueba de Aliento con Carbono 13 • **SAT**: Prueba de antígenos monoclonales en heces • **IBP**: Inhibidor de Bomba de Protones • **pCABs**: Bloqueador de Ácido Competitivo con Potasio • **SCG**: Secuenciación Completa del Genoma • **RCP-TR**: Reacción en Cadena de la Polimerasa en Tiempo Real • **Cla**: Claritromicina • **Lev**: Levofloxacino • **Rif**: Rifabutina • **Met**: Metronidazol • **Tet**: Tetraciclina • **Amx**: Amoxicilina • **VPZ**: Vonoprazan

REFERENCIAS

1. Camilo V, Sugiyama T & Touati E. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2017;22(Suppl.1): e12405.
2. Maferttheiner P, Megraud F, Rokkas T *et al.* Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut* 2022; 71:1724-1762.
3. Lauener FN, Imkamp F, Lehours P *et al.* Genetic determinants and prediction of antibiotic resistance phenotypes in *Helicobacter pylori*. *J Clin Med* 2019;8(1):53-66.

4. Hulten KG, Genta RM, Kalfus IN *et al.* Comparison of culture with anti-biogram to next-generation sequencing using bacterial isolates and formalin-fixed, paraffin-embedded gastric biopsies. *Gastroenterology* 2021; 161:1433-1442.
5. Kwon YH, Kim JY, Kim N *et al.* Specific mutations of penicillin binding protein 1A IN 77 clinically acquired amoxicillin resistant *Helicobacter pylori* strains in comparison with 77 amoxicillin susceptible strains. *Helicobacter* 2017;22(6): e12437
6. Du RCh, Hu YX, Ouyang Y *et al.* Vonoprazan and amoxicillin dual therapy as the first- line treatment of *Helicobacter pylori* infection: A systematic review and meta-analysis. *Helicobacter* 2024;29: e13039.
7. Graham DY & Liou JM. Primer for development of guidelines for *Helicobacter pylori* therapy using antimicrobial stewardship. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022; 20:973-983.
8. Bosques-Padilla FJ, Remes-Troche JM, González-Hueso MS *et al.* IV consenso mexicano sobre *Helicobacter pylori*. *Rev Gastroenterol Mex* 2018;83(3):325-341.
9. Moss SF, Shah SC, Tan MC *et al.* Evolving concepts in *Helicobacter pylori* management. *Gastroenterology* 2024; 166:267-283.
10. Price A, Graham DY & Tan MC. Controversies regarding management of *Helicobacter pylori* infections. *Curr Opin Gastroenterol* 2023; 39:482-489.
11. Graham DY & Moss SF. Antimicrobial susceptibility testing for *Helicobacter pylori* is now widely available: When, How, why. *Am J Gastroenterol* 2022; 117:524-528

Capítulo 17

Antibióticos para el Manejo de la Infección por *Clostridioides difficile*

Dra. Nayeli Xochiquetzal Ortiz Olvera, M.D.^A, Dra. Margarita Camorlinga Ponce, M.D.^B,
Dr. Alexis Emanuel Chavarín Meza^C

PUNTOS CLAVE

- La elección de la terapia antibiótica depende de la gravedad de la presentación de la enfermedad y el número de episodios, es decir, primaria o recurrente.
- El metronidazol sigue siendo una opción aceptable para el tratamiento de la ICD para un episodio inicial, no grave, si no se dispone de vancomicina y/o fidaxomicina.
- En la población pediátrica el metronidazol sigue siendo la opción de primera línea para un episodio inicial no grave, grave y en la primera recurrencia no grave.
- La vancomicina oral es la terapia de elección en México en un episodio inicial o de recurrencia.
- En colitis fulminante se recomienda la combinación de vancomicina oral o vía rectal, y metronidazol, intravenoso.
- La fidaxomicina se recomienda como tratamiento de primera línea en ICD no grave, grave, episodio inicial y recurrencia; sin embargo, la falta de disponibilidad en México limita su acceso.

DEFINICIÓN

Clostridioides *difficile* (*C. difficile*) es el patógeno nosocomial más común a nivel mundial y es considerado un problema de salud pública. La infección por *C. difficile* (ICD) es la causa más frecuente de diarrea asociada al uso de antibióticos en el medio hospitalario, y existe un incremento en la incidencia de los casos adquiridos en la comunidad.¹ Los principales factores de riesgo para la ICD son la exposición a antibióticos, la edad avanzada y comorbilidades como

^AServicio de Gastroenterología, UMAE, Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”, CMN SXXI, IMSS. Ciudad de México, México.

^BLaboratorio de Investigación en Enfermedades Infecciosas y Parasitarias, UMAE, Hospital de Pediatría, CMN SXXI, IMSS. Ciudad de México, México.

^CServicio de Gastroenterología, UMAE, Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”, CMN SXXI, IMSS. Ciudad de México, México.

la inmunosupresión, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad renal crónica, entre otras.^{1,2} El principal mecanismo fisiopatológico involucrado es la disbiosis. El cuadro clínico es variable, puede ir desde un cuadro de diarrea leve hasta colitis fulminante y sepsis grave. La piedra angular del tratamiento es la terapia antibiótica y la restauración de la microbiota intestinal.^{2,3}

Actualmente, la elección de la terapia antibiótica depende de la gravedad de la presentación de la enfermedad y el número de episodios, es decir, primaria o recurrente. Tabla 1. Las guías clínicas de diagnóstico y tratamiento actualizadas para la ICD sugieren clasificar en tres grupos a la enfermedad: la ICD no grave, que se caracteriza por un recuento de glóbulos blancos de <15 000 células/ml o un nivel de creatinina sérica <1.5 mg/dL; la ICD grave, que se caracteriza por un recuento de glóbulos blancos de ≥15 000 células/ml o un nivel de creatinina sérica >1.5 mg/dL; y la ICD fulminante, ante la presencia de inestabilidad hemodinámica (choque o hipotensión), íleo o megacolon.^{2,4-5}

Clasificación	Tratamiento Recomendado
No grave, 1° episodio	Vancomicina 125 mg c/6 h vía oral 10 días o Fidaxomicina 200 mg c/12 h vía oral 10 días. * En caso de no tener disponibilidad o en bajo riesgo: Metronidazol 500 mg c/8 h vía oral 10 días.
Grave, 1° episodio	Vancomicina 125-250 mg c/6 h vía oral 10 días o Fidaxomicina 200 mg c/12 h vía oral 10 días. * No se recomienda Metronidazol.
Complicada o fulminante, 1° episodio	Vancomicina 500 mg c/6 h vía oral o por sonda nasogástrica + metronidazol 500 mg c/8 h IV 14 días. Si presenta íleo, considerar vancomicina 500 mg c/6 h vía rectal (diluida en 500 cc solución salina).
1° Recurrencia	Vancomicina 125 mg c/6 h vía oral 10 días, si el tratamiento fue metronidazol Vancomicina en pulsos, o Fidaxomicina 200 mg c/12h vía oral 10 días, si el tratamiento previo fue con vancomicina.
2° o subsecuente recurrencia	Vancomicina 125 mg c/6h vía oral 10 días, o vancomicina en pulsos** Vancomicina 125 mg c/6h vía oral 10 días, seguido de rifaximina 400 mg c/8h vía oral 20 días, o Fidaxomicina 200 mg c/12h vía oral 10 días, o Trasplante de microbiota fecal.

METRONIDAZOL

Definición

Antimicrobiano con acción bactericida, amebicida y tricomonocida.^{3,6}

Clasificación

Pertenece a la familia de los nitroimidazoles.^{3,6}

Mecanismo(s) de acción

Antibiótico que se difunde pasivamente en los microorganismos y se reduce, dando como resultado la formación de radicales libres. La forma reducida de metronidazol y los radicales libres interactúan con el ADN bacteriano, bloquea la estructura helicoidal del ADN, provocando ruptura de las cadenas, inhibición de la síntesis de proteínas y, finalmente, muerte celular.^{3,6}

Indicaciones y evidencia clínica

El metronidazol sigue siendo una opción para el tratamiento de la ICD, si no se dispone de vancomicina y/o fidaxomicina. Se puede administrar vía oral en pacientes con un episodio inicial, no grave o de bajo riesgo, y menores de 65 años; o por vía parenteral, en episodios graves complicados o colitis fulminante, como se muestra en la tabla 1.²⁻⁵

En 2017, la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) y la Sociedad Americana de Epidemiología de Atención Médica (SHEA), recomendaron no utilizar metronidazol como tratamiento de primera línea para el episodio inicial de ICD no grave en adultos, atribuyendo a que la vancomicina tiene una mayor tasa de curación y menor recurrencia, sustentado esta sugerencia en dos ensayos clínicos controlados; sin embargo, en ambos estudios no se logró demostrar la superioridad de la vancomicina oral sobre el metronidazol oral en el grupo de ICD, episodio inicial, no grave.^{7,8}

En un estudio realizado por nuestro grupo, se analizó la susceptibilidad contra once antimicrobianos en 94 aislados de *C. difficile*, obtenidos en siete hospitales de la Ciudad de México. Todas las cepas probadas fueron susceptibles a metronidazol y vancomicina. Más del 80% de los aislados fueron resistentes a ciprofloxacina, levofloxacina, moxifloxacino, clindamicina, rifampicina, linezolid y meropenem, mientras que el ácido fusídico y la tetraciclina mostraron una resistencia menor a 10%.⁹

Gentry C y cols. en 2021 analizaron la base de datos del sistema de administración de salud de veteranos de EE. UU. e incluyeron a 3,608 pacientes con ICD no grave, y compararon la tasa de fracaso al tratamiento y recurrencia de la ICD en dos periodos, antes y después de febrero de 2018, fecha en la que se desaconsejó utilizar metronidazol. Esta

evaluación comparativa no encontró ninguna mejora en el resultado del fracaso al tratamiento o probable recurrencia, la cual fue similar en ambas cohortes (17.6%). Por lo que concluyen que el abandono de metronidazol, como opción de primera línea en la ICD no grave, no cambió la tasa de fracaso al tratamiento o recurrencia de la ICD.¹⁰

Appaneal HJ y cols. analizaron a 3,656 pacientes con ICD, episodio inicial, no grave, tratados con metronidazol oral en el hospital de veteranos de Estados Unidos de Norteamérica y reportaron una tasa de curación del 89.7%; asimismo, encontraron como predictores de fracaso a metronidazol, la presencia de hipoalbuminemia (<1.5 g/dL) y la edad >65 años.¹¹

Por lo anterior, se sugiere el uso de metronidazol como una opción aceptable para el tratamiento de la ICD, episodio inicial, no grave, si no se dispone de vancomicina y/o fidaxomicina.

En colitis fulminante se recomienda la terapia dual de vancomicina oral y metronidazol intravenoso, especialmente en pacientes con íleo, debido a que se puede afectar la concentración de la vancomicina en colon y a que el metronidazol puede alcanzar concentraciones más elevadas en un colon inflamado. Rokas K, en un estudio unicéntrico, retrospectivo y comparativo, evaluó a 88 pacientes con ICD grave, se estratificaron en dos grupos, uno de monoterapia con vancomicina y otro con terapia dual, vancomicina oral y metronidazol intravenoso. La mortalidad fue menor en el grupo de terapia dual, 15.9%, comparado con 36.4% en el grupo de monoterapia (p=0.03).¹²

En población pediátrica, el metronidazol sigue siendo la opción de primera línea para un episodio inicial no grave, grave y en la primera recurrencia no grave. La evidencia científica en población pediátrica es limitada. Las recomendaciones del tratamiento se basan en la experiencia acumulada de los buenos resultados con metronidazol en niños y los datos publicados en adultos. Las guías actuales sugieren el uso de metronidazol para un episodio inicial o la primera recurrencia no grave en población pediátrica.¹³

Eventos adversos

Las reacciones más graves reportadas incluyen convulsiones y neuropatía periférica. Otras reacciones reportadas en tracto gastrointestinal: náusea, vómito, alteraciones gastrointestinales, diarrea y sabor metálico. Hematopoyético: neutropenia reversible. Piel: erupciones y prurito. SNC: cefalea, mareo, síncope, ataxia y confusión. Estos síntomas pueden interferir con la habilidad para conducir o utilizar maquinaria peligrosa. Reacciones locales: flebitis en el sitio de infusión I.V.³

Interacciones Medicamentosas

El metronidazol tiene interacción grave con amitriptilina, claritromicina, escitalopram, famotidina, levofloxacino, mirtazapina, amiodarona, ondansetrón y domperidona, ya que puede prolongar el QT y se presenta el riesgo de arritmias. En el caso de micofenolato disminuye sus niveles séricos, y la administración concomitante de warfarina aumenta el riesgo de hemorragia espontánea.¹⁴

Posología⁵

En adultos: 500 mg cada 8 horas por 10 días, vía oral o intravenosa, tabla 1.

En población pediátrica: 7.5 mg/kg/dosis, cada 6 a 8 horas vía oral o intravenosa.

Disponibilidad en México

Se encuentra ampliamente disponible en nuestro país tanto la presentación intravenosa como oral.²

VANCOMICINA

Definición

Antimicrobiano de espectro reducido, con acción bactericida.³

Clasificación

Glicopéptido, derivado de *Nocardia orientalis*.³

Mecanismo(s) de Acción

Inhibe la biosíntesis de la pared celular bacteriana y altera la permeabilidad de la membrana celular bacteriana, afectando la síntesis de ARN. La formulación oral tiene mínima absorción a la circulación sistémica.³

Indicaciones y Evidencia Clínica

La vancomicina oral es la terapia de elección en México en un episodio inicial o de recurrencia, tabla 1, debido a que no se cuenta con disponibilidad de fidaxomicina,² y en México, no se han reportado resistencias a vancomicina.⁹

En un episodio grave o complicado se ha comparado la vancomicina con el metronidazol, y ha demostrado tener una mayor tasa de curación, menor recurrencia y mortalidad. En una revisión sistemática de Cochrane se reportan tasas de curación con vancomicina del 84.1%, comparada con 74% con metronidazol.¹⁵

Un estudio de cohorte retrospectivo, emparejado por propensión, que utilizó la base de datos de Veteranos con ICD, comparó la mortalidad a 30 días entre vancomicina y metronidazol. La mortalidad a los 30 días fue menor para el grupo de vancomicina al evaluar todos los casos de ICD (9% frente a 11% de metronidazol, $p=0.01$). No se observaron diferencias en la mortalidad cuando se evaluó, únicamente, la enfermedad no grave o moderada (vancomicina: 6%, vs metronidazol: 7%, $p=0.22$). La vancomicina se asoció con tasas de mortalidad más bajas (15% frente a 20%, $p=0.01$) en pacientes con enfermedad grave. Asimismo, en el análisis multivariado, la vancomicina se asoció con un menor riesgo de muerte por enfermedad grave (RR= 0.79; IC 95%, 0.65–0.97). Los resultados de este estudio respaldan el uso de vancomicina en enfermedades graves, pero, nuevamente, no sugieren superioridad a metronidazol en episodios no graves.¹⁶

En los estudios pivote, donde se compara vancomicina con fidaxomicina, se han encontrado tasas de curación similares, de 86.8 y 87.7%, respectivamente, aunque con mayores tasas de recurrencia con vancomicina de 26.9%.¹⁷

Actualmente, las comparaciones en vida real no muestran diferencia estadística en tasas de curación o mortalidad entre vancomicina y fidaxomicina, aunque sí en recurrencia.^{18,19}

En el caso de colitis fulminante, la recomendación actual es la combinación de vancomicina oral o vía rectal, y metronidazol intravenoso, tabla 1. Esta recomendación es debido a que la mortalidad reportada es menor con la terapia dual, 15.9%, comparado con 36.4%, en el grupo de monoterapia ($p=0.03$).¹²

Eventos Adversos

Dolor abdominal, náusea, cefalea, flatulencia, edema periférico, ototoxicidad. En raras ocasiones, aún en administración oral, se puede desarrollar síndrome del hombre rojo.³

Interacciones Medicamentosas

Al tener una muy baja absorción sistémica, se considera que tiene pocas interacciones medicamentosas; sin embargo, el uso oral se ha asociado al desarrollo de cepas de *Enterococcus* resistentes a vancomicina.^{2,3}

Posología

Habitual: 125 mg c/6 h vía oral por 10 días.

Colitis fulminante: 500 mg c/6h vía oral por 10 días.

En caso de íleo: 500 mg c/6h (diluir en 500 ml de solución salina), vía rectal por 10 días.

Pulsos vía oral: 125 mg c/6h × 10-14 días.

Seguido de: 125 mg c/12h × 7 días.

Seguido de: 125 mg c/24h × 7 días.

Finalmente: 125 mg c/3 días × 2 semanas.

Disponibilidad en México

Solo se cuenta con la presentación intravenosa en nuestro país.² Ante la falta de vancomicina oral, en México y en muchos otros países, se ha utilizado la vancomicina inyectable reconstituida administrada por vía oral para el tratamiento de diarrea aguda asociada a ICD, con resultados clínicos satisfactorios. En 2010, en Canadá, posterior al brote de la cepa NAP1/B1/027, con base en la elevada tasa de resistencias a metronidazol, y ante la falta de disponibilidad de vancomicina oral y su alto costo, se evaluó la farmacocinética de vancomicina inyectable, administrada por vía oral, concluyendo que los niveles en heces de vancomicina fueron proporcionales a los previamente reportados con vancomicina en cápsulas.²⁰

En México, realizamos un estudio preclínico en un modelo experimental y encontramos que la vancomicina intravenosa, administrada por vía oral a una dosis de 125 mg logra alcanzar la concentración mínima inhibitoria (CMI) para *C. difficile* en colon desde las primeras 2 horas de su administración; con base en estos datos, se considera seguro administrar la presentación intravenosa por vía oral.²¹ Asimismo, evaluamos diferentes vehículos para la administración de vancomicina inyectable por vía oral y encontramos que es seguro administrar vancomicina diluida en agua inyectable o jugo de naranja, sin modificar la concentración en colon.²²

FIDAXOMICINA

Definición

Antimicrobiano de acción local con actividad bactericida.²³

Clasificación

Pertenece a la familia de los macrólidos.²³

Mecanismo(s) de Acción

Se une a las ARN polimerasa e impide la síntesis de ARN, inhibe la ARN polimerasa bacteriana, lo que confiere su actividad bactericida, bloquea la producción de toxinas asociada a *C. difficile* y tiene un mínimo efecto sobre la microbiota intestinal, distinta a *Clostridioides*.²³

Indicaciones y Evidencia Clínica

Fue aprobada por la FDA de EE. UU. en 2011,²⁴ y en 2017, fue recomendada como terapia de primera línea para la ICD, inicial o recurrente;^{4,5} esta recomendación se basa en su bajo espectro de actividad, absorción sistémica limitada y capacidad para inhibir la esporulación de *C. difficile*.²⁵ En 2019, fue aprobada en población pediátrica para la ICD.¹³

Se recomienda, principalmente, en pacientes con alto riesgo de recurrencia, como pacientes >65 años, más uno de los siguientes factores de riesgo: infección por *C. difficile* asociada a la atención sanitaria, hospitalización en los últimos 3 meses, uso de antibióticos, uso de inhibidor de

bomba de protones, durante y posterior al diagnóstico de ICD, así como episodio de ICD previo. Tabla 1.²⁶

Actualmente, las guías de tratamiento Americanas y Europeas recomiendan el uso de fidaxomicina como tratamiento de primera línea en ICD no grave, grave, episodio inicial y recurrencia; sin embargo, la falta de disponibilidad en México limita su acceso, por lo que no se encuentra recomendada en el consenso mexicano.^{2,4,5}

En ICD no grave, la fidaxomicina ha demostrado ser equivalente a la vancomicina en cuanto a tasa de curación, pero con menor recurrencia, así referido en los estudios pivote de fidaxomicina.^{27,28} Gentry y cols. analizaron la base de datos de Veteranos de EE. UU., y reportó que la fidaxomicina no fue superior a la vancomicina en la tasa de curación, recurrencia, y mortalidad a 30, 90 y 180 días.²⁹ La evidencia actual sugiere que la fidaxomicina debe ser utilizada en un episodio inicial no grave, con alto riesgo de recurrencia.³⁰

En pacientes con ICD grave, la fidaxomicina tiene la misma tasa de curación que la vancomicina, pero menor recurrencia.²⁷

La recomendación de fidaxomicina en colitis fulminante es limitada, debido a que la evidencia en cuadros graves complicados o fulminantes es anecdótica.²⁷

Eventos Adversos

Reacciones de hipersensibilidad incluyendo angioedema grave.

Náusea, vómito, dolor abdominal, estreñimiento, hemorragia digestiva, anemia y neutropenia.³

Interacciones Medicamentosas

La fidaxomicina tiene una absorción muy reducida, por lo que se considera nulo efecto sistémico y, actualmente, no se han descrito interacciones medicamentosas. Dado su espectro antimicrobiano reducido, tampoco se ha descrito asociación con disbiosis.²³

No se debe administrar con inhibidores potentes de la Glucoproteína-P (cicloscopina, ketoconazol, eritromicina, claritromicina, verapamilo, dronedarona y amiodarona), debido a que puede incrementar sus concentraciones.

Puede ser un inhibidor de leve a moderado de la Glucoproteína-P intestinal y tener efecto sobre sustratos de la Glucoproteína-P, como etexilato de dabigatrán.

Posología

Fidaxomicina 200 mg vía oral cada 12 horas por 10 días.³

Uso prolongado: 200 mg vía oral cada 12 horas por 7 días, posteriormente, 200 mg cada 48 horas del día 7 al 25.⁴

Disponibilidad en México

No se cuenta con disponibilidad en nuestro país.²

Otros antibióticos que son considerados como terapia alternativa para ICD son:

RIFAXIMINA

Definición

Antibiótico no absorbible por vía oral, se considera un eubiótico.³¹

Clasificación

Análogo de la rifampicina, posee un anillo de piridoimidazol adicional.³¹

Mecanismo de Acción

La rifaximina inhibe la síntesis de ARN bacteriano, uniéndose a la subunidad β de la ARN polimerasa dependiente del ADN bacteriano. Fue diseñado para ser altamente insoluble en agua con muy baja biodisponibilidad, por lo tanto, su actividad se limita al tracto gastrointestinal. Estas características solo se han demostrado por el polímero α -rifaximina.³¹

Indicaciones y Evidencia Clínica

La rifaximina está indicada en ICD recurrente con 2 o más recurrencias.

La rifaximina muestra actividad *in vitro* contra *C. difficile*, pero se ha informado de un alto nivel de resistencia a la rifaximina en *C. difficile* (asociada con mutaciones rpoB), hasta del 49%. Los efectos de rifaximina sobre la composición de la microbiota son modestos, induce cambios en la composición de los ácidos biliares y modula la función del microbioma; también se ha descrito que promueve el crecimiento de bacterias beneficiosas, como bifidobacterias y lactobacilos. Estos efectos de modulación beneficiosa sobre la microflora del colon le han otorgado el título de “eubiótico”.^{32,33}

Ensayos Clínicos

Un ensayo de fase II reportó que la rifaximina era igualmente eficaz que el placebo para evitar la recaída (RR=0.61; IC del 95%: 0.36-1.02) después del tratamiento con metronidazol o vancomicina con bajo nivel de evidencia.³⁴ Major G. y cols., en un ensayo de fase III, mostraron menor recurrencia de ICD a 12 semanas; sin embargo, el riesgo relativo de recurrencia fue similar al placebo (RR= 0.54; IC del 95%: 0.28-1.05, p=0.07).³⁵

Wagas M, y cols., concluyen que el tratamiento con rifaximina es efectivo en pacientes con ICD que no responden a metronidazol en más del 65% de los casos.³⁶

Eventos Adversos

Puede provocar náusea, malestar gastrointestinal, fatiga, edema periférico, mareo y espasmos musculares. El uso prolongado puede incrementar el riesgo de sobreinfecciones fúngicas o bacterianas.

La rifaximina tiene un excelente perfil de seguridad con mínima absorción, no requiere de ajuste de dosis en enfermedad hepática o renal.³³

Interacciones Medicamentosas

Hay reporte de casos que interactúa con warfarina, reduciendo los niveles de INR. Estudios *in vivo* han demostrado que puede inducir el CYP3A4, lo que afecta la biodisponibilidad de los sustratos del CYP3A4.

La administración concomitante con inhibidores de la glucoproteína P, como la ciclosporina, puede aumentar la exposición sistémica a la rifaximina y condicionar toxicidad.

Consideración Sobre el Embarazo

No hay datos sobre el uso de rifaximina en mujeres embarazadas que informen sobre el riesgo asociado. Sin embargo, en ratones y conejos se han notificado malformaciones maxilofaciales, cardíacas, oculares y de columna, por lo que se debe advertir a las mujeres embarazadas sobre el posible daño al feto.

Posología

Rifaximina tabletas de 400 mg vía oral cada 8 horas por 20 días.

Disponibilidad en México

Rifaximina tabletas de 200 mg, 400 mg y 550 mg.

TIGECICLINA

Antibiótico de amplio espectro que actúa como inhibidor de la síntesis de proteínas con actividad bacteriostática contra *C. difficile*.³⁷ La dosis recomendada es de 50 mg cada 12 horas por 10 días por vía intravenosa; sin embargo, la tigeciclina no ha sido registrada para su uso en ICD.³⁸ Un estudio de cohorte retrospectivo, unicéntrico, analizó 45 pacientes con ICD grave (gravedad definida por criterios clínicos) que recibían monoterapia con tigeciclina y se comparó con terapia estándar. Los resultados muestran que los pacientes tratados con tigeciclina tuvieron mayor curación clínica, y menor número de complicaciones o choque.³⁸ Manea E. y cols. realizaron un estudio de propensión emparejada y no encontraron beneficio de agregar tigeciclina al tratamiento con vancomicina.³⁹ Está claro que se necesitan Estudios Clínicos Aleatorizados para dilucidar el papel de la tigeciclina en el tratamiento de la ICD grave; sin embargo, se sigue considerando una potencial opción terapéutica adyuvante en ICD grave.⁴⁰

TERAPIAS EMERGENTES

Ridinilazol (anteriormente conocido como SMT19969)

Antibiótico no absorbible de bajo espectro, desarrollado, específicamente, para el tratamiento de la ICD. Estudios *in vitro* han demostrado su alta actividad inhibitoria contra TcdA y TcdB de *C. difficile*, y una actividad mínima contra la microbiota intestinal, incluyendo microorganismos aeróbicos, anaeróbicos, Gram-positivos y Gram-negativos.^{41,42} Actúa interfiriendo en la división celular con una rápida actividad bactericida, 98% del medicamento se elimina, sin cambios, a través de las heces con una mínima exposición sistémica. La dosis recomendada es de 200 mg cada 12 horas por vía oral.⁴³

En un ensayo de fase II, doble ciego y controlado con activo, en los Estados Unidos y Canadá, se comparó ridinilazol oral 200 mg c/12h, con vancomicina oral 125 mg c/6h. La respuesta clínica y ausencia de recurrencia a 30 días fue no inferior a vancomicina. Con mínimos efectos adversos (náusea y dolor abdominal).⁴⁴

En estudios de fase III, Ri-CoDIFy 1 y Ri-CoDIFy 2, se comparó ridinilazol con vancomicina, incluyó a 680 pacientes adultos, recibieron 10 días de ridinilazol 250 mg por vía oral c/12h comparada con vancomicina 125 mg por vía oral c/6h. Los autores reportan que el ridinilazol no fue superior a la vancomicina en la respuesta clínica sostenida, pero disminuyó la tasa de recurrencia y conservó la diversidad microbiana, en comparación con vancomicina.⁴⁵

Omadaciclina

Aminometilciclina, de la familia de las tetraciclinas, sintetizado mediante modificaciones químicas de la minociclina para superar la resistencia bacteriana (eflujo y protección ribosómica). La omadaciclina inhibe la producción de toxinas y la proliferación de *C. difficile* en un modelo intestinal *in vitro*; alcanza una elevada concentración media inhibitoria para *C. difficile*, superior a fidaxomicina con propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas favorables, y un mínimo impacto sobre la microbiota intestinal normal.⁴⁶

Surotomicina

La surotomicina (CB-183,315; MK-4261) es un péptido cíclico semisintético de bajo espectro, mínimamente absorbible, administrado por vía oral y se forma mediante escisión enzimática de daptomicina. Altera la

membrana bacteriana actuando como un agente despolarizante de la membrana celular dependiente de calcio,⁴⁷ tiene una potencia *in vitro* cuatro veces mayor que la vancomicina contra *C. difficile* y otras bacterias Gram-positivas, con un impacto mínimo sobre los organismos Gram-negativos de la microbiota intestinal; su vida media oscila entre 14.8 y 21.1 horas⁴⁸ con un efecto limitado sobre la composición y diversidad de la microbiota intestinal.

En ensayos de fase I, se recomendó una dosis de tratamiento de 125 o 250 mg cada 12 horas.⁴⁸ El ensayo de fase II mostró tasas de curación, al final del tratamiento, del 92% con 125 mg, y 87%, con 250 mg.⁴⁹ La tasa de recurrencia fue significativamente menor. Los estudios de fase III, que compararon surotomicina con vancomicina oral, no pudieron confirmar las observaciones del estudio de fase II.^{50,51} En sujetos infectados con la cepa *C. difficile* BI/NAP1/027, al inicio del estudio, la tasa de curación y la tasa de respuesta clínica sostenida fue numéricamente más alta, con tasas de recurrencia más bajas en los pacientes tratados con surotomicina vs vancomicina. Los resultados no fueron estadísticamente significativos. Estos resultados detuvieron el desarrollo de surotomicina en el tratamiento de ICD.

Cadazolid

Clasificado como un antibiótico híbrido de oxazolidinona y fluoroquinolonas, inhibe la síntesis de proteínas bacterianas;⁵² el núcleo de quinolona en cadazolid provoca solo una débil inhibición de la síntesis de ADN. Tiene mínima absorción sistémica, lo que confiere un pobre efecto sobre la microbiota intestinal. Un estudio preclínico mostró que cadazolid tiene una actividad bactericida contra *C. difficile*.⁵³

En los ensayos clínicos de fase I y II, el cadazolid demostró ser seguro, bien tolerado y eficaz, posicionándose como una posible opción terapéutica viable en el futuro para la ICD.⁵⁴ En estudios de no inferioridad no alcanzó el objetivo y fue suspendido el ensayo. Por lo tanto, es poco probable que se comercialice para ICD.⁵⁵

LFF571

Antimicrobiano tripéptido semisintético con potente actividad antibacteriana *in vitro* contra bacterias Gram-positivas, incluida *C. difficile*. LFF571 se dirige al proceso esencial de traducción mediante el deterioro de la función del factor-TU de elongación. Está relacionado con la familia de las elfamicinas, con mínima absorción sistémica.⁵⁶

Ensayos de fase I y II concluyen que LFF571 no es inferior al tratamiento con vancomicina en seguridad, tasas de curación y porcentaje de recurrencia.^{57,58}

CRS3123

Antibiótico que inhibe la metionil-ARNt sintetasa bacteriana, previniendo, así, el crecimiento y producción de toxinas en *C. difficile*. Ha demostrado una potente actividad contra *C. difficile* (concentración inhibitoria mínima de 0.5 a 1 mg/ml), bacterias aeróbicas Gram-positivas y bacterias Gram-negativas, incluidas las anaerobias. La concentración plasmática máxima se alcanzó en 2-3 horas y disminuyó rápidamente después de 12 horas. Las dosis de 1200 mg son seguras y bien toleradas y no se informaron eventos adversos graves. Los eventos adversos más comunes fueron disminución de hemoglobina (23%) y dolor de cabeza (20%).^{59,60}

ABREVIATURAS

• **C. difficile**: *Clostridioides difficile* • **ICD**: Infección por *Clostridioides difficile* • **ADN**: Ácido Desoxirribonucleico • **ARN**: Ácido Ribonucleico • **IDSA**: Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas • **SHEA**: Sociedad Americana de Epidemiología de Atención Médica • **EE. UU.**: Estados Unidos de América • **SNC**: Sistema Nervioso Central • **I.V.**: Intravenoso • **QT**: Duración desde el Inicio de la Despolarización Ventricular • **mg**: Miligramos • **Kg**: Kilogramo • **CMI**: Concentración Mínima Inhibitoria • **FDA**: Administración de Alimentos y Medicamentos • **RR**: Riesgo Relativo • **CI**: Intervalos de Confianza • **INR**: Índice Internacional Normalizado • **CYP3A4**: Citocromo P450 3A4 • **TcdA**: Gen de la Toxina A de *C. difficile* • **TcdB**: Gen de la Toxina B de *C. difficile*

REFERENCIAS

1. Kelly CR, Allegretti JR. Review Article: Gastroenterology and Clostridium difficile Infection: Past, Present, and Future. *Clinical Infectious Diseases*. 2023; 77(S6): S463–70.
2. Abreu y Abreu AT, Velarde-Ruiz Velasco JA, Zavala-Solares MR, et al. Consensus on the prevention, diagnosis, and treatment of Clostridium difficile infection. *Rev Gastroenterol Mex*. 2019; 84(2): 204-219.
3. Chaar A, Feuerstadt P. Evolution of clinical guidelines for antimicrobial management of Clostridioides difficile infection. *Ther Adv Gastroenterol*. 2021; 14: 1-16.
4. Van Prehn J, Reigadas E, Vogelzang E, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: 2021 update on the treatment guidance document for Clostridioides difficile infection in adults. *Clin Microbiol Infect*. 2021; 27(S1): S1-S21.

5. Kelly C, Fischer M, Allegretti R, *et al.* ACG Clinical Guidelines: Prevention, Diagnosis, and Treatment of *Clostridioides difficile* Infections. *Am J Gastroenterol.* 2021;116 (6): 1124-47.
6. Jarrad AM, Karoli T, Blaskovich MA, Lyras D, Cooper MA. *Clostridium difficile* drug pipeline: challenges in discovery and development of new agents. *J Med Chem.* 2015; 58 (13): 5164–5185.
7. Zar FA, Bakkanagari SR, Moorthi KM, Moorthi KMLST, Davis MB. A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea, stratified by disease severity. *Clin Infect Dis.* 2007; 45 (3): 302–7.
8. Johnson S, Louie TJ, Gerding DN, *et al.* Polymer Alternative for CDI Treatment (PACT) Investigators. Vancomycin, metronidazole, or tolevamer for *Clostridium difficile* infection: results from two multinational, randomized, controlled trials. *Clin Infect Dis.* 2014; 59 (3): 345–54.
9. Aguilar-Zamora E, Weimer BC, Torres RC, *et al.* Molecular Epidemiology and Antimicrobial Resistance of *Clostridioides difficile* in Hospitalized Patients From Mexico. *Front Microbiol.* 2022 Mar 10; 12:787451.
10. Gentry, CA, Campbell DL, and Williams RJ. Outcomes associated with recent guideline recommendations removing metronidazole for treatment of non-severe *Clostridioides difficile* infection: a retrospective, observational, nationwide cohort study. *International Journal of Antimicrobial Agents.* 2021;57 (3): 106282.
11. Appaneal HJ, Caffrey AR, LaPlante KL. What Is the Role for Metronidazole in the Treatment of *Clostridium difficile* Infection? Results From a National Cohort Study of Veterans With Initial Mild Disease. *Clin Infect Dis.* 2019; 69 (8): 1288-1295.
12. Rokas KE, Johnson JW, Beardsley JR, Ohl CA, Luther VP, Williamson JC. The Addition of Intravenous Metronidazole to Oral Vancomycin is Associated With Improved Mortality in Critically Ill Patients With *Clostridium difficile* Infection. *Clin Infect Dis.* 2015; 61 (6): 934-41.
13. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, *et al.* Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis.* 2018; 66 (7): e1-e48.

14. Dighiri I, Mobarki A, Atlhomali N, *et al.* Detect drug interactions with metronidazole. *JPRI*. 2021; 33 (47A): 597-604
15. Nelson RL, Suda KJ, Evans CT. Antibiotic treatment for *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017; 3 (3): 1-54.
16. Stevens, VW, Nelson, RE, Schwab-Daugherty EM. *et al.* Comparative Effectiveness of Vancomycin and Metronidazole for the Prevention of Recurrence and Death in Patients With *Clostridium Difficile* Infection. *JAMA Intern. Med.* 2017; 177 (4): 546–553.
17. Cornely OA, Crook DW, Esposito R, *et al.* Fidaxomicin versus vancomycin for infection with *Clostridium difficile* in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomized controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2012; 12 (4): 281-89.
18. Dai J, Gong J, Guo R. Real-world comparison of fidaxomicin versus vancomycin or metronidazole in the treatment of *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2022; 78 (11): 1727-37.
19. Krutova M, Wilcon M, Kuijper E. *Clostridioides difficile* infection: are the three currently used antibiotic treatment options equal from pharmacological and microbiological points of view?. *Int J Infect Dis.* 2022; 124: 118-23.
20. Gonzales M, Pepin J, Frost EH, *et al.* Faecal pharmacokinetics of orally administered vancomycin in patients with suspected *Clostridium difficile* infection. *BMC Infec dis.* 2010; 10 (363): 1-7.
21. Ramos-García J, Robles-Rivera FJ, Chávez-Soto M, Valdés M, Calzada F, Ortiz-Olvera NX. Fecal concentration of intravenous vancomycin preparation after oral administration in an experimental model: preclinical assay. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed).* 2023; 88 (2): 85-90.
22. Robles-Rivera FJ, Ortiz-Olvera NX, Calzada-Bermejo F, Chavez-Soto A, Ramos-Garcia J, Valdes-Guevara M. Biodisponibilidad oral de vancomicina utilizando tres vehículos diferentes en un modelo experimental: ensayo pre-clínico. *Rev Gastroenterol Mex.* 2017; 82 (Supl 2): 24-5
23. Sullivan KM, Spooner LM. Fidaxomicin: a macrocyclic antibiotic for the management of *Clostridium difficile* infection. *Ann Pharmacother.* 2010; 44(2): 352-59.

24. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, *et al.* Clinical Practice Guidelines for Clostridium Difficile Infection in Adults: 2010 Update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2010; 31 (5): 431–455.
25. Babakhani F, Bouillaut L, Gomez A, Sears P, Nguyen L, Sonenshein AL. Fidaxomicin Inhibits Spore Production in Clostridium Difficile. *Clin. Infect. Dis.* 2012; 55 (Suppl. S2): S162–S169.
26. Deshpande A, Pasupuleti V, Thota, P, *et al.* Risk Factors for Recurrent Clostridium Difficile Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2015; 36 (4): 452–460.
27. Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, *et al.* Fidaxomicin versus vancomycin for Clostridium difficile infection. *N Engl J Med.* 2011; 364 (5): 422–31.
28. Cornely OA, Miller MA, Louie TJ, Crook DW, Gorbach SL. Treatment of first recurrence of Clostridium difficile infection: Fidaxomicin versus vancomycin. *Clin Infect Dis.* 2012; 55(Suppl 2): S154–61.
29. Gentry CA, Nguyen PK, Thind S, Kurdgelashvili G, Skrepnek GH, Williams 2nd RJ. Fidaxomicin versus oral vancomycin for severe Clostridium difficile infection: A retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2019; 25 (8): 987–93.
30. Normington C, Chilton CH, Buckley AM. Clostridioides difficile infections; new treatments and future perspectives. *Curr Opin Gastroenterol.* 2024; 40 (1):7–13.
31. Blandizzi C, Viscomi GC, Marzo A, Scarpignato C. Is generic rifaximin still a poorly absorbed antibiotic? A comparison of branded and generic formulations in healthy volunteers. *Pharmacol Res.* 2014; 85:39-44
32. Dumitrascu DL, Bakulin I, Berzigotti A, *et al.* Update on the Role of Rifaximin in Digestive Diseases. *J Gastrointestin Liver Dis.* 2023; 32 (1) :92-109.
33. Descombe JJ, Dubourg D, Picard M, Palazzini E. Pharmacokinetic study of rifaximin after oral administration in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Res.* 1994; 14(2): 51-6.
34. Garey KW, Ghantaji SS, Shah DN, *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study to assess the ability of rifaximin to pre-

- vent recurrent diarrhea in patients with *Clostridium difficile* infection. *J Antimicrob Chemother.* 2011; 66(12): 2850-5.
35. Major G, Bradshaw L, Boota N, et al. Follow-on RifAximin for the Prevention of recurrence following standard treatment of Infection with *Clostridium Difficile* (RAPID): a randomised placebo controlled trial. *Gut* 2019; 68 (7): 1224–1231.
 36. Waqas M, Mohib K, Saleem A, et al. Rifaximin Therapy for Patients With Metronidazole-Unresponsive *Clostridium difficile* Infection. *Cureus.* 2022; 14(4): e24140.
 37. Hecht DW, Galang MA, Sambol SP, Osmolski JR, Johnson S, Gerding DN. *In vitro* activities of 15 antimicrobial agents against 110 toxigenic *Clostridium difficile* clinical isolates collected from 1983 to 2004. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007; 51(8):2716-9
 38. Gergely Szabo B, Kadar B, Szidonia Lenart K, et al. Use of intravenous tigecycline in patients with severe *Clostridium difficile* infection: a retrospective observational cohort study. *Clin Microbiol Infect* 2016; 22(12):990-5.
 39. Manea E, Sojo-Dorado J, Jipa RE, Benea SN, Rodriguez-Bano J, Hristea A. The role of tigecycline in the management of *Clostridium difficile* infection: a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2018; 24(2):180-4.
 40. Kechagias KS, Chorepsima S, Triarides NA, Falagas ME. Tigecycline for the treatment of patients with *Clostridium difficile* infection: an update of the clinical evidence. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2020; 39(6): 1053-8.
 41. Baines SD, Crowther GS, Freeman J, Todhunter S, Vickers R, Wilcox MH. SMT19969 as a treatment for *Clostridium difficile* infection: an assessment of antimicrobial activity using conventional susceptibility testing and an *in vitro* gut model. *J Antimicrob Chemother.* 2015; 70(1):182-89.
 42. Corbett D, Wise A, Birchall S, et al. *In vitro* susceptibility of *Clostridium difficile* to SMT19969 and comparators, as well as the killing kinetics and post-antibiotic effects of SMT19969 and comparators against *C. difficile*. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70(6):1751-6
 43. Vickers R, Robinson N, Best E, Echols R, Tillotson G, Wilcox M. A randomised phase 1 study to investigate safety, pharmacokinetics and

impact on gut microbiota following single and multiple oral doses in healthy male subjects of SMT19969, a novel agent for *Clostridium difficile* infections. *BMC Infect Dis* 2015; 15:91.

44. Vickers RJ, Tillotson GS, Nathan R, *et al.* Efficacy and safety of ridinilazole compared with vancomycin for the treatment of *Clostridium difficile* infection: a phase 2, randomized, double-blind, active-controlled, noninferiority study. *Lancet Infect Dis*. 2017; 17(7):735-44.
45. Okhuysen PC, Ramesh MS, Louie T, *et al.* A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Safety and Efficacy Study of Ridinilazole Versus Vancomycin for Treatment of *Clostridioides difficile* Infection: Clinical Outcomes With Microbiome and Metabolome Correlates of Response. *Clin Infect Dis*. 2024 Feb 2: ciad792.
46. Camporeale A, Tellapragada C, Kornijenko J, Nord CE, Giske CG. 2021. *In vitro* activity of omadacycline and five comparators against contemporary ribotypes of *Clostridioides difficile* in Stockholm, Sweden. *Microbiol Spectr*. 2021; 9(2): e01440-21.
47. Yin N, Li J, He Y, Herradura P, Pearson A, Mesleh MF, *et al.* Structure-activity relationship studies of a series of semisynthetic lipopeptides leading to the discovery of surotomycin, a novel cyclic lipopeptide being developed for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *J Med Chem* 2015; 58:5137e42.
48. Chandorkar G, Zhan Q, Donovan J, Rege S, Patino H. Pharmacokinetics of surotomycin from phase 1 single and multiple ascending dose studies in healthy volunteers. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2017; 18:24
49. Lee CH, Patino H, Stevens C, *et al.* Surotomycin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection: phase 2, randomized, controlled, double-blind, non-inferiority, multicentre trial. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71(10):2964e71.
50. Boix V, Fedorak RN, Mullane KM, *et al.* Primary outcomes from a phase 3, randomized, double-blind, active-controlled trial of surotomycin in subjects with *Clostridium difficile* infection. *Open Forum Infect Dis*. 2017; 4(1): ofw275.
51. Daley P, Louie T, Lutz JE, *et al.* Surotomycin versus vancomycin in adults with *Clostridium difficile* infection: primary clinical outcomes from the second pivotal, randomized, double-blind, phase 3 trial. *J Antimicrob Chemother*. 2017; 72(12):3462-70.

52. Locher HH, Caspers P, Bruyere T, *et al.* Investigations of the mode of action and resistance development of cadazolid, a new antibiotic for treatment of *Clostridium difficile* infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014; 58(2):901-8.
53. Baldoni D, Gutierrez M, Timmer W, Dingemans J. Cadazolid, a novel antibiotic with potent activity against *Clostridium difficile*: safety, tolerability and pharmacokinetics in healthy subjects following single and multiple oral doses. *J Antimicrob Chemother.* 2014; 69(3):706-14.
54. Endres BT, Bassères E, Alam MJ, Garey KW. Cadazolid for the treatment of *Clostridium difficile*. *Expert Opin Investig Drugs.* 2017; 26(4):509-514.
55. Gerding DN, Cornely OA, Grill S, *et al.* Cadazolid for the treatment of *Clostridium difficile* infection: results of two double-blind, placebo-controlled, non-inferiority, randomised phase 3 trials. *Lancet Infect Dis.* 2019; 19(3):265-274.
56. Bhansali SG, Mullane K, Ting LS, *et al.* Pharmacokinetics of LFF571 and vancomycin in patients with moderate *Clostridium difficile* infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015; 59(3):1441-5.
57. Ting LS, Praestgaard J, Grunenbergh N, Yang JC, Leeds JA, Pertel P. A first-in-human, randomized, double-blind, placebo-controlled, single- and multiple ascending oral dose study to assess the safety and tolerability of LFF571 in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012; 56(11):5946-51.
58. Mullane K, Lee C, Bressler A, *et al.* Multicenter, randomized clinical trial to compare the safety and efficacy of LFF571 and vancomycin for *Clostridium difficile* infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015; 59(3):1435-40.
59. Citron DM, Warren YA, Tyrrell KL, Merriam V, Goldstein EJ. Comparative *in vitro* activity of REP3123 against *Clostridium difficile* and other anaerobic intestinal bacteria. *J Antimicrob Chemother.* 2009; 63(5):972-6.
60. Nayak SU, Griffiss JM, Blumer J, *et al.* Safety, tolerability, systemic exposure, and metabolism of CRS3123, a methionyl-tRNA synthetase inhibitor developed for treatment of *Clostridium difficile*, in a phase 1 study. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017; 61(8): e02760-16.

Capítulo 18

Fármacos Usados en Patología Anorrectal

Dr. Noel Salgado Nesme^A, Dr. Francisco Emmanuel Álvarez Bautista^B, Dr. Oscar Santes Jasso^C

PUNTOS CLAVE

- Los padecimientos anorrectales benignos son una causa frecuente de consulta en la atención primaria y consulta de especialidad.
- Existen distintos tratamientos farmacológicos encaminados al control de los síntomas anorrectales, cada uno con un mecanismo de acción distinto que podrá ayudar a mejorar la sintomatología cuando se indiquen correctamente.
- Conocer las distintas opciones de tratamientos disponibles permitirá indicar el tratamiento que mejor se adecúe a las condiciones de cada paciente.

DEFINICIÓN

Los padecimientos anorrectales benignos son frecuentes en la población general y son una causa común de consulta, tanto en atención primaria, como en consulta de especialidad, condicionando síntomas como dolor anal, aumento de volumen local, sangrado transanal y prurito anal.¹ Estos trastornos abarcan condiciones benignas como enfermedad hemorroidal (prolapso hemorroidal, sangrado hemorroidal, trombosis hemorroidal), fisura anal (aguda y crónica), abscesos y fístulas perianales e infecciones de transmisión sexual con manifestaciones perianales, por lo que es necesario que el médico realizase una historia clínica y exploración física adecuadas.

^AJefe del Servicio de Coloproctología del Instituto Nacional de Ciencias y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, México.

^BMédico adscrito al Servicio de Coloproctología de la División de Cirugía General y Endoscópica del Hospital General Dr. Manuel Gea González, Ciudad de México, México.

^CMédico adscrito al Servicio de Coloproctología del Instituto Nacional de Ciencias y Nutrición Salvador Zubirán.

El objetivo de este capítulo es proporcionar un panorama general sobre el manejo farmacológico de estas afecciones, incluyendo la presentación de los fármacos, dosis, duración del tratamiento y sus potenciales efectos adversos.

PSYLLIUM PLANTAGO

Clasificación: Laxante, ablandador de heces, productor de bolo fecal.

Mecanismo de Acción: El polvo que se obtiene de las semillas tiene propiedades hidrofílicas, al contacto con el agua forma un hidrocoloide mucilaginoso que aumenta el volumen y ablanda el bolo fecal. Estimula la motilidad intestinal y promueve la defecación. No irrita la mucosa gastrointestinal y no se absorbe a través de la mucosa.

Indicaciones y Evidencia: Constipación, enfermedad hemorroidal sintomática y fisuras anales.

Debe aconsejarse a los pacientes la ingesta de una cantidad suficiente de fibra insoluble (25-30 g diarios) junto con suficiente agua con la finalidad de evitar constipación y estreñimiento, esto deberá acompañarse de medidas en los hábitos defecatorios limitando el tiempo en el inodoro. Un metaanálisis de ensayos controlados demostró que la suplementación con fibra se asociaba a reducciones significativas del riesgo de síntomas persistentes relacionados con la enfermedad hemorroidal y el riesgo de hemorragia rectal. Aunque los efectos de los suplementos de fibra sobre el prolapso de la mucosa, el dolor y el prurito no fueron significativos.²

En referencia al uso de fibra para el tratamiento de las fisuras anales, un estudio controlado, aleatorizado, doble ciego, que incluyó 90 pacientes con fisuras anales de localización posterior, dividió a los pacientes en tres grupos: el primer grupo recibió fibra no procesada (5 g 3 veces al día), el segundo grupo 2.5 g 3 veces al día, y el tercer grupo recibió placebo como tratamiento de mantenimiento. Durante el seguimiento a un año se observó una tasa de recurrencia significativamente menor en el grupo que recibió 5 g de fibra 3 veces al día, comparado con el resto de los grupos (16% vs 60% vs 68%, respectivamente, $p < 0.01$).³

Eventos Adversos: Puede causar dolor tipo cólico, distensión abdominal, diarrea, náusea, meteorismo y estreñimiento cuando se ingiere sin diluir en agua.⁴⁻⁷

Interacciones Medicamentosas: El *Psyllium plantago* puede absorber algunos fármacos como digitálicos, salicilatos y anticoagulantes orales (derivados cumarínicos), reduciendo su biodisponibilidad, por lo que se sugiere la ingesta de estos medicamentos horas después de la ingesta del *Psyllium* y realizar el ajuste de las dosis en caso necesario.

Posología: Vía de administración oral. De 5 a 7.5 g de polvo (1 a 1.5 cucharadas) disueltas en 250-500 ml de agua, 1-3 veces al día.

Disponibilidad en México: Disponible. Presentaciones en polvo con saborizantes, donde 100 g de polvo contienen 56.16 g de cáscara de semillas de *Psyllium plantago*. Y polvo sin saborizante, donde cada 100 g de polvo contiene 49.15 g de cáscara de *Psyllium plantago*.

LIDOCAÍNA

Clasificación: Anestésico local amídico.

Mecanismo de Acción: Actúa en la membrana celular, disminuyendo la permeabilidad a los iones de sodio, estabilizando la membrana e inhibiendo su despolarización, bloqueando así la conducción nerviosa. La acción inicia 1 a 3 minutos posterior a su aplicación y su efecto tiene duración de 30 a 60 minutos. El bloqueo de las fibras nerviosas aparece primero en las fibras propioceptivas y nociceptivas y, posteriormente, en las táctiles y motoras. Presenta rápida absorción cuando se coloca sobre superficies mucosas, tiene metabolismo hepático y excreción renal.

Indicaciones y Evidencia: Proporciona anestesia sobre heridas y superficies con soluciones de continuidad en la región perianal. Adyuvante en el manejo del dolor posterior a procedimientos anorrectales.

Un estudio controlado, aleatorizado, doble ciego de pacientes tratados con hemorroidectomía demostró que los puntajes de la escala visual análoga de dolor posoperatorio ($p < 0.05$), la frecuencia ($p = 0.04$) y dosis necesarias de opioides ($p = 0.01$), fueron menores en los pacientes que recibieron manejo con crema de lidocaína con prilocaína comparado con el grupo que recibió manejo con ungüento de neomicina.⁸

Eventos Adversos: Sensación de quemazón, eritema y edema en la zona de aplicación. Incluyen depresión cardiovascular en casos de excesiva absorción sistémica (bradicardia, hipotensión, colapso cardiovascular); efectos sobre el sistema nervioso central excitatorios y depresores

(nerviosismo, euforia, confusión, mareo, tinnitus, visión borrosa, vómito, convulsiones, somnolencia, depresión respiratoria). Se debe tener precaución en pacientes con hipersensibilidad a anestésicos amídicos.

Interacciones Medicamentosas: En pacientes con deterioro de la función hepática se pueden desarrollar concentraciones séricas tóxicas del fármaco por la incapacidad para metabolizarlo.

Posología: Aplicación tópica. Aplicación con una capa delgada sobre la zona afectada. Se pueden realizar aplicaciones repetidas durante el día.

Disponibilidad en México: Disponible. Presentación de ungüento que contine 5 g de lidocaína por cada 100 g de preparación. Y presentación de lidocaína 2.5% con prilocaína 2.5% (ambos anestésicos locales tipo amidas) en crema: por cada gramo de crema contiene 25 mg de prilocaína y 25 mg de lidocaína.

METRONIDAZOL

Clasificación: Nitroimidazol, antimicrobiano y antiparasitario.

Mecanismo de Acción: El grupo nitro del metronidazol es reducido en el interior de las bacterias, produciendo la forma activa del fármaco, formando compuestos reactivos que interactúan con el ADN y condicionan pérdida de la estructura helicoidal, imposibilitando la replicación. Estudios dermatológicos *in vitro* muestran que el metronidazol posee un efecto antioxidante a través de la reducción de las especies reactivas de oxígeno liberadas por los neutrófilos en las fases tempranas del proceso inflamatorio, regulando, así, la actividad de los neutrófilos.⁹

Indicaciones y Evidencia: Tratamiento antimicrobiano en infecciones por microorganismos anaerobios. Adyuvante en el manejo del dolor posoperatorio y proceso de cicatrización tras una cirugía anorrectal (hemorroidectomía), y en el manejo de las fisuras anales.

Una revisión sistemática y metaanálisis que incluyó 8 estudios controlados, aleatorizados con un total de 437 pacientes a quienes se les realizó hemorroidectomía demostró reducción significativa en el dolor posoperatorio en quienes recibieron manejo con metronidazol comparados con el grupo que no recibió metronidazol, registrando diferencias significativas en la escala visual análoga de dolor a los días posoperatorios 1 ($p=0.001$), 2 ($p=0.006$) y 7 ($p<0.0001$). De manera adicional, se

reportó menor dolor en la primera evacuación posoperatoria en este grupo ($p=0.0005$).¹⁰

Otra revisión sistemática y metaanálisis que incluyó nueve estudios controlados, aleatorizados con 523 pacientes reportó una reducción significativa de las medias en la escala visual análoga de dolor a favor del grupo tratado con metronidazol a los días posoperatorios 1 ($p<0.00001$), 7 ($p<0.00001$) y 14 ($p=0.009$), y retorno más temprano a sus actividades ($p<0.00001$).¹¹

Un estudio prospectivo, aleatorizado que evaluó la aplicación tópica de metronidazol vs placebo en pacientes post hemorroidectomía registró menores puntajes de la escala visual análoga de dolor en el grupo con metronidazol tópico a los días posoperatorios 7 ($p=0.002$) y 14 ($p=0.02$), además de menor edema ($p<0.01$) y mejor cicatrización general de las heridas.¹²

Un estudio controlado, aleatorizado, doble ciego que incluyó 100 pacientes con fisuras anales agudas dividió a los pacientes en un grupo que recibió manejo con diltiazem tópico y un grupo con diltiazem más metronidazol, ambos durante seis semanas, registrando menores puntajes en la escala visual análoga a las semanas 1, 4 y 6 posoperatorias en el grupo de diltiazem más metronidazol comparado con el grupo control ($p<0.001$), y se registraron mayores tasas de cicatrización de la herida en el grupo de diltiazem más metronidazol a las 4 y 6 semanas posoperatorias comparado con el grupo control (66 vs 42% y 82% vs 42%, respectivamente, $p<0.001$).¹³

Eventos Adversos: Piel seca, prurito, irritación cutánea.

Interacciones Medicamentosas: Efecto antabus con disulfiram y alcohol. Puede potenciar el efecto de anticoagulantes cumarínicos.

Posología: Aplicación tópica en región perianal, 2 a 3 aplicaciones al día.

Disponibilidad en México: Disponible. Presentación en gel tópico de metronidazol al 0.75% (7.5 mg/g).

DILTIAZEM

Clasificación: Bloqueador de canales de calcio, antianginoso, relajante de músculo liso.

Mecanismo de Acción: Inhibe el paso al interior de los iones de calcio durante la despolarización de la membrana celular en músculo liso, bloqueando los canales lentos de calcio tipo L. El efecto vasodilatador disminuye la presión del esfínter anal interno (anormalmente elevada en la mayoría de los casos de fisura anal). Su efecto máximo con la dosis óptima conlleva un efecto máximo de reducción del 28% de la presión anal, con duración del efecto de 3 a 5 horas.

Indicaciones y Evidencia: Tratamiento de primera línea de la fisura anal aguda y crónica.

En una revisión sistemática y metaanálisis que incluyó 148 estudios evaluando diferentes tratamientos no quirúrgicos para la fisura anal, los bloqueadores de canales de calcio fueron más efectivos en la remisión de la fisura anal comparado con el trinitrato de glicerina, y con menor riesgo de desarrollar cefalea e hipotensión como efecto adverso durante el tratamiento.¹⁴

Los bloqueadores de canales de calcio tienen una tasa de curación de la fisura anal aguda de 65-95%, con una relación costo efectividad favorable comparada con otros tratamientos,^{15,16} logrando obtener una tasa de resolución de la fisura de hasta 50% en pacientes que fallaron al manejo inicial con nitroglicerina tópica.¹⁷

En una revisión sistemática que incluyó 7 estudios controlados, aleatorizados que la aplicación de diltiazem y nitroglicerina tópicos como manejo de la fisura anal crónica se reportó menor riesgo de desarrollar efectos adversos (RR=0.48; IC 95% 0.27, 0.86, $p<0.01$), cefalea (RR=0.39; IC 95% 0.24, $p<0.004$) y recurrencia de la fisura anal (RR=0.68; IC 95% 0.52, 0.89, $p<0.006$) en el grupo tratado con diltiazem.¹⁶

No existe una duración estándar del tratamiento, pero se sugiere una duración de, por lo menos, 6 semanas, ocurriendo mejoría del dolor en los primeros 14 días.¹⁸⁻²⁰

Eventos Adversos: La dosis baja administrada vía tópica causa baja absorción sistémica del medicamento y, con ello, baja tasa de efectos adversos. Puede causar cefalea, somnolencia y se ha reportado prurito anal en 10% de los casos.

Interacciones Medicamentosas: No se han reportado interacciones medicamentosas con la vía de administración tópica.

Posología: Aplicación tópica. Aplicar en la región anal 3 veces al día durante 4 a 8 semanas.

Disponibilidad en México: Disponible. Presentación en gel, donde cada 100 g de gel contienen 2 g de diltiazem (concentración al 2%), en viales/tubos de 60 g.

PODOFILOTOXINA/PODOFILINA

Clasificación: Inhibidores de microtúbulos.

Mecanismo de Acción: Se une a los microtúbulos, detiene la mitosis en la metafase e inhibe la síntesis de ADN. Su aplicación tópica inhibe la división celular condicionando la muerte y erosión del tejido.²¹

Indicaciones y Evidencia: Queratosis superficiales, condilomatosis.

La efectividad de la podofilina ha sido demostrada en algunos estudios, incluyendo estudios aleatorizados, doble ciegos, reportando tasas de curación de las lesiones del 37-91% al finalizar el ciclo de tratamiento.²²⁻²⁵

En un estudio controlado, aleatorizado, doble ciego, que comparó la solución de podofilina al 0.5% y placebo, se registró remisión de las lesiones genitales en 81% de los pacientes después de 6 a 12 de aplicaciones.²⁶

Eventos Adversos: Desarrollo de eritema, edema, dolor en la piel periférica. En caso de absorción de cantidades importantes puede presentarse diarrea, debilidad muscular, leucopenia y neuropatía periférica.

Interacciones Medicamentosas: Ninguna conocida.

Posología: En el caso de la presentación de 250 mg/ml se debe aplicar, únicamente, sobre la lesión a tratar, dejando el medicamento durante 2 a 6 horas, posteriormente, realizar lavado de la zona. Aplicación una vez por semana durante 4 semanas.

Disponibilidad en México: Disponible en suspensión no oral, donde por cada 100 ml de suspensión se contienen 25 g de podofilina (250 mg/ml).

IMIQUIMOD

Clasificación: Imidazoquinolina - Agonista de receptores tipo Toll 7.

Mecanismo de Acción: Ejerce efectos inmunomoduladores actuando como ligando de receptores tipo Toll 7 en el sistema inmune e induciendo la producción de citocinas interferón alfa, beta y gamma, factor de necrosis tumoral alfa, interleucinas 1, 6, 8, 10 y 12. Estimula la secreción de óxido nítrico de los macrófagos, y proliferación y diferenciación de los linfocitos B.^{27,28}

Indicaciones y Evidencia: Tratamiento de queratosis actínica, carcinomas de células basales superficiales y verrugas anogenitales.

La aplicación de imiquimod ha mostrado ser efectiva en algunos estudios, incluyendo tres estudios controlados, aleatorizados, que compararon la aplicación de imiquimod contra placebo reportando tasas de eliminación de las lesiones de 37-52% tras 8 a 16 semanas de tratamiento,²⁹⁻³¹ y disminución de, al menos, 50% del área afectada por las lesiones en 59- 81% de los pacientes que no presentaron resolución completa de las lesiones.^{29,31}

Un estudio observacional multicéntrico, que incluyó 559 pacientes con verrugas genitales, reportó remisión de las lesiones en 67% de los casos tratados con imiquimod en las primeras 16 semanas.³² Registrando tasas de recurrencia de 9-19% cuando se utiliza imiquimod como terapia única.³³

Eventos Adversos: Reacciones cutáneas irritantes en, virtualmente, todos los pacientes que van de leves a moderadas (eritema, erosión, descamación, prurito y ardor), donde el grado de inflamación es paralelo a la eficacia terapéutica. Se han reportado mialgias y, en algunos casos, síntomas similares al resfriado común.

Interacciones Medicamentosas: No se han estudiado interacciones con otros medicamentos, incluidos fármacos inmunosupresores.

Posología: Aplicación tópica sobre las lesiones perianales a tratar 3 veces por semana hasta la resolución de las lesiones o hasta por un periodo de 16 semanas, y repetir en caso necesario. Se sugiere que la aplicación se realice por las noches antes de dormir y que a la mañana siguiente se realice un lavado con agua y jabón.

Disponibilidad en México: Disponible. Crema en sobres de 250 mg al 5% y de 250 mg al 3.75%.

ÁCIDO TRICLOROACÉTICO

Clasificación: Ácido carboxílico.

Mecanismo de Acción: Causa desnaturalización y precipitación proteica con la consecuente muerte celular.³⁴

Indicaciones y Evidencia: Tratamiento de lesiones genitales causadas por el virus del papiloma humano.

En la actualidad no se cuenta con estudios controlados que comparen estos ácidos con placebo, sin embargo, algunos pequeños estudios comparativos que han evaluado el uso de este fármaco con crioterapia han reportado su efectividad, registrando una tasa de curación de las lesiones del 64-88% y una tasa de recurrencia del 36%.^{35,36}

Eventos Adversos: Dolor, eritema, sensación urente, erosión o ulceración cutánea.

Interacciones Medicamentosas: Puede potenciar efectos hipoprotrombinémicos de la warfarina, ya que es desplazada de su sitio de unión a las proteínas.

Posología: Aplicación focal de una pequeña cantidad con un solo toque sobre la lesión a tratar. Pueden realizarse aplicaciones repetidas de hasta 3 sesiones a la semana hasta la resolución de las lesiones.

Disponibilidad en México: Disponible. Preparaciones del 60-90%.

DIOSMINA/HESPERIDINA

Clasificación: Flavonoides.

Mecanismo de Acción: Prolonga la actividad de la noradrenalina sobre la túnica muscular venosa, disminuyendo la distensibilidad y capacidad venosa. Posee un efecto antihemorrágico capilar al aumentar la resistencia capilar y disminuir la permeabilidad capilar. Tiene el efecto inhibidor de la síntesis de prostaglandinas PGE₂, PGEF_{2a} y tromboxano B₂, inhibe la reacción de degradación del AMP cíclico por la fosfodiesterasa, actúa sobre las especies reactivas de oxígeno producidas por los polimorfonucleares y disminuye la expresión de moléculas de adhesión en neutrófilos y monocitos.³⁷

Indicaciones y Evidencia: Insuficiencia venosa, edema estático en miembros inferiores, enfermedad hemorroidal, hemorragias por fragilidad capilar.

Un estudio que comparó la administración de diosmina/hesperidina contra placebo en 120 pacientes con episodios agudos de enfermedad hemorroidal demostró que la administración de 1000 mg diarios durante 60 días tuvo efectos benéficos, registrando episodios agudos menos frecuentes, más cortos y leves en el grupo tratado con la diosmina/hesperidina ($p < 0.01$).³⁸

En un estudio controlado, doble ciego, que comparó diosmina/hesperidina (3000 mg diarios en los primeros 4 días, seguido de 2000 mg diarios por 3 días) contra placebo, el uso de diosmina/hesperidina se asoció con una mejoría significativa de lesiones anatómicas a los 7 días del manejo ($p < 0.001$), se registró que la duración e intensidad del episodio agudo evaluado fue menor, en contraste con episodios previos de los pacientes tratados con diosmina/hesperidina comparados con el grupo placebo ($p < 0.001$), y se reportó un menor consumo de analgésicos orales ($p < 0.013$) y tópicos a los días 3 ($p < 0.041$) y 7 ($p < 0.001$) en el grupo tratado con hesperidina comparado con el grupo placebo.³⁹

Un estudio que evaluó la administración de diosmina/hesperidina respecto a la mejoría de los síntomas en pacientes tratados con hemorroidectomía tipo Milliga-Morgan registró menor dolor, sangrado, tenesmo y prurito anal al día 3 posoperatorio en el grupo que recibió manejo con diosmina/hesperidina, comparado con el grupo control (sin diosmina/hesperidina), $p < 0.0001$.⁴⁰

En un metaanálisis que evaluó diferentes flavonoides para el manejo de la enfermedad hemorroidal se encontró que estos tratamientos reducen el riesgo de síntomas persistentes hasta en 58% (RR: 0.42; IC 95%; 0.28-0.61), el riesgo de sangrado y de recurrencia.⁴¹ Y en un metaanálisis de Cochrane se reportó que el tratamiento con flavonoides se asoció a una mejoría significativa del sangrado en enfermedad hemorroidal aguda (OR de sangrado en enfermedad aguda de 0.12 (IC 95%: 0.04-0.037, $p < 0.001$)) a favor del grupo tratado con flavonoides sobre el grupo placebo y del sangrado poshemorroidectomía.⁴²

Eventos Adversos: Se ha reportado la presencia de mareo, náusea, vómito y diarrea.

Interacciones Medicamentosas: El uso de medicamentos antiácidos o alimentos con alta alcalinidad disminuyen su absorción.

Posología: En episodios agudos de enfermedad hemorroidal comenzar con 3 g al día, repartidos en 3 tomas los primeros 4 días y continuar con 2 g cada 24 h los siguientes 3 días. La dosis de mantenimiento es de 1 g cada 24 h.

Disponibilidad en México: Disponible. Con presentación de tabletas de 450 mg de diosmina/50 mg de hesperidina, cajas con 15, 20, 30 y 60 tabletas.

CONCLUSIÓN

El manejo de los padecimientos anorrectales benignos implica un espectro de tratamientos farmacológicos que deben ajustarse de acuerdo con la causa y ser indicados por un equipo médico capacitado que proporcione el manejo y seguimiento pertinentes.

ABREVIATURAS

• **g:** Gramos • **ml:** Mililitros • **mg:** Miligramos • **vs:** Versus • **RR:** Riesgo Relativo • **IC 95%:** Intervalo de Confianza del 95% • **ADN:** Ácido Desoxirribonucleico • **PGE2:** Prostaglandina E2 • **PGF2a:** Prostaglandina F2alfa • **AMP cíclico:** Adenosín Monofosfato Cíclico

REFERENCIAS

1. Parés D, Abcarian H. Management of Common Benign Anorectal Disease: What All Physicians Need to Know. *Am J Med* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2024 Mar 31];131(7):745–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29499172/>
2. Alonso-Coello P, Guyatt GH, Heels-Ansdell D, Johanson JF, Lopez-Yarto M, Mills E, et al. Laxatives for the treatment of hemorrhoids. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2005 Oct 19 [cited 2024 Mar 30];2005(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16235372/>
3. Jensen SL. Maintenance therapy with unprocessed bran in the prevention of acute anal fissure recurrence. *J R Soc Med* [Internet]. 1987 [cited 2024 Mar 31];80(5):296–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3039130/>
4. Bliss DZ, Savik K, Jung HJG, Whitebird R, Lowry A. Symptoms associated with dietary fiber supplementation over time in individuals with fecal incontinence. *Nurs Res* [Internet]. 2011 May [cited 2024 Mar 31];60(3 Suppl). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21543963/>
5. Lacy BE, Hussain ZH, Mearin F. Treatment for constipation: New and old pharmacological strategies. *Neurogastroenterology & Motility* [In-

- ternet]. 2014 Jun 1 [cited 2024 Mar 31];26(6):749–63. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/nmo.12335>
6. Bliss DZ, Jung HJ, Savik K, Lowry A, LeMoine M, Jensen L, et al. Supplementation with dietary fiber improves fecal incontinence. *Nurs Res* [Internet]. 2001 [cited 2024 Mar 31];50(4):203–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11480529/>
 7. Uehleke B, Ortiz M, Stange R. Cholesterol reduction using psyllium husks - do gastrointestinal adverse effects limit compliance? Results of a specific observational study. *Phytomedicine* [Internet]. 2008 Mar 10 [cited 2024 Mar 31];15(3):153–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18222665/>
 8. Shiau JM, Su HP, Chen HS, Hung KC, Lin SE, Tseng CC. Use of a topical anesthetic cream (EMLA) to reduce pain after hemorrhoidectomy. *Reg Anesth Pain Med* [Internet]. 2008 Jan [cited 2024 Mar 31];33(1):30–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18155054/>
 9. Miyachi Y. Potential antioxidant mechanism of action for metronidazole: implications for rosacea management. *Adv Ther* [Internet]. 2001 [cited 2024 Mar 31];18(6):237–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11841193/>
 10. Lyons NJR, Cornille JB, Pathak S, Charters P, Daniels IR, Smart NJ. Systematic review and meta-analysis of the role of metronidazole in post-haemorrhoidectomy pain relief. *Colorectal Dis* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2024 Mar 31];19(9):803–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28589634/>
 11. Xia W, Manning JPR, Barazanichi AWH, Su'a B, Hill AG. Metronidazole following excisional haemorrhoidectomy: a systematic review and meta-analysis. *ANZ J Surg* [Internet]. 2018 May 1 [cited 2024 Mar 31];88(5):408–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29573108/>
 12. Nicholson TJ, Armstrong D. Topical metronidazole (10 percent) decreases posthemorrhoidectomy pain and improves healing. *Dis Colon Rectum* [Internet]. 2004 [cited 2024 Mar 31];47(5):711–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15054681/>
 13. Mert T. The importance of topical metronidazole in the treatment of acute anal fissure: a double-blind study controlled for prospective randomization. *Ann Coloproctol* [Internet]. 2023 Apr 1 [cited 2024 Mar

31];39(2):131. Available from: [/pmc/articles/PMC10169549/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28795245/)

14. Nelson RL, Manuel D, Gumienny C, Spencer B, Patel K, Schmitt K, et al. A systematic review and meta-analysis of the treatment of anal fissure. *Tech Coloproctol* [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2024 Mar 31];21(8):605–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28795245/>
15. Sanei B, Mahmoodieh M, Masoudpour H. Comparison of topical glyceryl trinitrate with diltiazem ointment for the treatment of chronic anal fissure: a randomized clinical trial. *Acta Chir Belg* [Internet]. 2009 [cited 2024 Mar 31];109(6):727–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20184056>
16. Sajid MS, Whitehouse PA, Sains P, Baig MK. Systematic review of the use of topical diltiazem compared with glyceryltrinitrate for the non-operative management of chronic anal fissure. *Colorectal Dis* [Internet]. 2013 Jan [cited 2024 Mar 31];15(1):19–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22487078/>
17. Stewart DB, Gaertner W, Glasgow S, Migaly J, Feingold D, Steele SR. Clinical Practice Guideline for the Management of Anal Fissures. *Dis Colon Rectum* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2024 Mar 31];60(1):7–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27926552/>
18. Perrotti P, Bove A, Antropoli C, Molino D, Antropoli M, Balzano A, et al. Topical nifedipine with lidocaine ointment vs. active control for treatment of chronic anal fissure: Results of a prospective, randomized, double-blind study. *Dis Colon Rectum* [Internet]. 2002 Nov 1 [cited 2024 Mar 31];45(11):1468–75. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10350-004-6452-1>
19. Gagliardi G, Pascariello A, Altomare DF, Arcanà F, Cafaro D, La Torre F, et al. Optimal treatment duration of glyceryl trinitrate for chronic anal fissure: results of a prospective randomized multicenter trial. *Tech Coloproctol* [Internet]. 2010 Sep [cited 2024 Mar 31];14(3):241–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20632059/>
20. Tarasconi A, Perrone G, Davies J, Coimbra R, Moore E, Azzaroli F, et al. Anorectal emergencies: WSES-AAST guidelines. *World J Emerg Surg* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2024 Mar 31];16(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34530908/>
21. Fathi R, Tsoukas MM. Genital warts and other HPV infections: established and novel therapies. *Clin Dermatol* [Internet]. 2014 Mar [cited

- 2024 Mar 31];32(2):299–306. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24559567/>
- 22.** Tyring S, Edwards L, Cherry LK, Ramsdell WM, Kotner S, Greenberg MD, et al. Safety and efficacy of 0.5% podofilox gel in the treatment of anogenital warts. *Arch Dermatol* [Internet]. 1998 [cited 2024 Mar 31];134(1):33–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9449907/>
- 23.** Krogh G Von, Hellberg D. Self-treatment using a 0.5% podophyllotoxin cream of external genital condylomata acuminata in women. A placebo-controlled, double-blind study. *Sex Transm Dis* [Internet]. 1992 [cited 2024 Mar 31];19(3):170–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1523534/>
- 24.** Kirby P, Dunne A, King DH, Corey L. Double-blind randomized clinical trial of self-administered podofilox solution versus vehicle in the treatment of genital warts. *Am J Med* [Internet]. 1990 [cited 2024 Mar 31];88(5):465–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2186623/>
- 25.** Maw R. Critical appraisal of commonly used treatment for genital warts. *Int J STD AIDS* [Internet]. 2004 Jun [cited 2024 Mar 31];15(6):357–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15186577/>
- 26.** Von Krogh G, Szpak E, Andersson M, Bergelin I. Self-treatment using 0.25%-0.50% podophyllotoxin-ethanol solutions against penile condylomata acuminata: a placebo-controlled comparative study. *Genitourin Med* [Internet]. 1994 [cited 2024 Mar 31];70(2):105. Available from: [/pmc/articles/PMC1195204/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1195204/?report=abstract)
- 27.** Fathi R, Tsoukas MM. Genital warts and other HPV infections: established and novel therapies. *Clin Dermatol* [Internet]. 2014 Mar [cited 2024 Mar 31];32(2):299–306. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24559567/>
- 28.** Miller RL, Tomai MA, Harrison CJ, Bernstein DI. Immunomodulation as a treatment strategy for genital herpes: review of the evidence. *Int Immunopharmacol* [Internet]. 2002 [cited 2024 Mar 31];2(4):443–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11962724/>
- 29.** Beutner KR, Spruance SL, Hougham AJ, Fox TL, Owens ML, Douglas J. Treatment of genital warts with an immune-response modifier (imiquimod). *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 1998 [cited 2024 Mar 31];38(2 Pt

- 1):230–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9486679/>
30. Beutner KR, Tying SK, Trofatter KF, Douglas JM, Spruance S, Owens ML, et al. Imiquimod, a patient-applied immune-response modifier for treatment of external genital warts. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 1998 [cited 2024 Mar 31];42(4):789–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9559784/>
 31. Edwards L, Ferenczy A, Eron L, Baker D, Owens ML, Fox TL, et al. Self-administered topical 5% imiquimod cream for external anogenital warts. HPV Study Group. *Human PapillomaVirus. Arch Dermatol* [Internet]. 1998 [cited 2024 Mar 31];134(1):25–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9449906/>
 32. Vilata JJ, Badia X, Aguanell M V., Albero F, Albert A, Alonso J, et al. Effectiveness, satisfaction and compliance with imiquimod in the treatment of external anogenital warts. *Int J STD AIDS* [Internet]. 2003 Jan 1 [cited 2024 Mar 31];14(1):11–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12590786/>
 33. Maw R. Critical appraisal of commonly used treatment for genital warts. *Int J STD AIDS* [Internet]. 2004 Jun [cited 2024 Mar 31];15(6):357–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15186577/>
 34. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I, et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR Recommendations and Reports* [Internet]. 2023 [cited 2024 Mar 31];70(4):1–187. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/rr/rr7004a1.htm>
 35. ABDULLAH AN, WALZMAN M, WADE A. Treatment of External Genital Warts Comparing Cryotherapy (Liquid Nitrogen) and Trichloroacetic Acid. *Sex Transm Dis*. 1991 Apr;18(2):344–5.
 36. Godley MJ, Bradbeer CS, Gellan M, Thin RNT. Cryotherapy compared with trichloroacetic acid in treating genital warts. *Genitourin Med* [Internet]. 1987 [cited 2024 Mar 31];63(6):390–2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3323028/>
 37. Godeberge P, Sheikh P, Lohsiriwat V, Jalife A, Shelygin Y. Micronized purified flavonoid fraction in the treatment of hemorrhoidal disease. *J Comp Eff Res* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2024 Mar 31];10(10):801–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33928786/>

- 38.** Godeberge: Daflon 500 mg is significantly more effective... - Google Académico [Internet]. [cited 2024 Mar 31]. Available from: https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Phlebology&title=Daflon+500+mg+is+significantly+more+effective+than+placebo+in+the+treatment+of+haemorrhoids&author=PH+Godeberge&volume=7&issue=Suppl+2&publication_year=1992&pages=61-63&#d=gs_cit&t=1711997911917&u=%2Fscholar%3Fq%3Dinfo%3AalhiweBkbJ0J%3Ascholar.google.com%2F%26output%3Dcite%26scirp%3D0%26hl%3Des
- 39.** Cospite M. Double Blind Placebo Controlled Evaluation of Clinical Activity and Safety of Dation 500 mg in the Treatment of Acute Haemorrhoids. <http://dx.doi.org/10.1177/0268355594009001s12> [Internet]. 1994 Jan 1 [cited 2024 Mar 31];9(SUPPL. 1):40–3. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0268355594009001s12>
- 40.** La Torre F, Nicolai AP. Clinical use of micronized purified flavonoid fraction for treatment of symptoms after hemorrhoidectomy: results of a randomized, controlled, clinical trial. *Dis Colon Rectum* [Internet]. 2004 May [cited 2024 Mar 31];47(5):704–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15037936/>
- 41.** Alonso-Coello P, Zhou Q, Martinez-Zapata MJ, Mills E, Heels-Ansdell D, Johanson JF, et al. Meta-analysis of flavonoids for the treatment of haemorrhoids. *Br J Surg* [Internet]. 2006 [cited 2024 Mar 31];93(8):909–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16736537/>
- 42.** Perera N, Liolitsa D, Iype S, Croxford A, Yassin M, Lang P, et al. Phlebotonics for haemorrhoids. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2012 Aug 15 [cited 2024 Mar 31];(8). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22895941/>

Impreso en México por
Litográfica Ingramex, S.A. de C.V.
en el mes de agosto de 2024.

En las últimas décadas, el mejor entendimiento de la fisiopatología de las enfermedades gastrointestinales, hepato-biliares y pancreáticas, y los desafíos que esto conlleva, ha llevado a una evolución de la farmacología gastrointestinal en un afán de cubrir las crecientes necesidades de medicamentos dirigidos a cada uno de esos mecanismos fisiopatológicos. En la presente clínica, expertos de la AMG en cada una de esas ramas, ha hecho una revisión minuciosa de cada uno de los grupos de fármacos disponibles al momento, que incluye definición, clasificación, mecanismos de acción, indicaciones, evidencia clínica, eventos adversos, interacciones medicamentosas, posología y disponibilidad en México. Debido a la gran cantidad de grupos farmacológicos terapéuticos, se ha dividido en dos libros, con un total de 36 capítulos que cubren completamente toda la farmacología gastrointestinal actual.

