

Papel de la domperidona en el tratamiento de la dispepsia no ulcerosa: una revisión sistemática

Rol of domperidone in the treatment of non-ulcer dyspepsia: A systematic review

Fernando Sierra Arango¹

RESUMEN

El manejo de los pacientes con dispepsia no ulcerosa sigue siendo un enigma. A pesar de los múltiples tratamientos con que actualmente contamos para el manejo de esta enfermedad, ninguno ha mostrado un beneficio muy superior a lo logrado por los placebos. Una de las terapias más comúnmente empleadas para tratar esta enfermedad es la de los proquinéticos. Entre este tipo de tratamiento, la domperidona, que es una antagonista de los receptores dopaminérgicos ha mostrado un efecto terapéutico regular. El propósito de esta revisión sistemática es evaluar la bibliografía existente sobre el papel de la domperidona en el tratamiento de los pacientes con dispepsia no ulcerosa. Después de un análisis crítico de la literatura podemos concluir que la domperidona es una medicación segura y útil en el tratamiento de la dispepsia no ulcerosa; de hecho el número necesario de tratar es de 4.

Palabras clave:

Dispepsia no ulcerosa, procinéticos, domperidona, número necesario de tratar.

SUMMARY

The treatment of non-ulcer dyspepsia keeps on being a conundrum. In spite of the many treatments that we have to deal with this disease neither has shown a benefit much higher than the placebo. One of the most common types of medication to treat this disease is the prokinetics. Among this class of medications; domperidone which is a dopaminergic antagonist has shown a moderate effect. The purpose of this systematic review is assessing the existent bibliography over the actual roll of domperidone in the treatment of patients with non-ulcer dyspepsia. After the critical appraisal of the literature that I have done; we can conclude that domperidone is safe and useful in the treatment of non-ulcer dyspepsia, in fact the number needed to treat is only 4.

Key words:

Non ulcer dyspepsia, prokinetics, Domperidona, number needed to treat

ANTECEDENTES

La dispepsia no ulcerosa (DNU) es una de las causas más frecuente de consulta no sólo a los médicos generales sino también a los gastroenterólogos. A pesar de su enorme frecuencia, de ser una de las enfermedades que más afectan la calidad de vida de los pacientes, de ser responsable del gasto de enormes cantidades de dinero por costos directos e indirectos y de los

avances que se han logrado en el entendimiento de la fisiopatología de la enfermedad, carecemos de un tratamiento tanto en la medicina alopática como en las medicinas alternativas que en forma absoluta pueda ejercer un beneficio real a este tipo de pacientes. Entre los tratamientos alopáticos que se han formulado para esta entidad están: antiácidos, antagonistas de los receptores histamínicos H₂, inhibidores de la bomba de protones, procinéticos, agentes protectores

¹ Médico Internista Gastroenterólogo. Master en Ciencias-Epidemiología Clínica. Presidente Asociación Colombiana de Gastroenterología. Jefe sección de Gastroenterología, Endoscopia

Digestiva y Hepatología, Fundación Santa Fe de Bogotá Bogotá, Colombia
Fecha recibido: 24-08-06 / Fecha aceptado: 15-11-06

de la mucosa y antimuscarínicos. En cierta medida, el no absoluto beneficio apreciado puede deberse entre otras razones a la enorme variabilidad sintomática de los pacientes y a la increíble respuesta benéfica que ejerce el placebo en esta entidad que puede alcanzar a moverse en un rango entre el 2% y 90%.

OBJETIVOS Y FUNDAMENTO CIENTÍFICO

El objetivo de esta revisión es el de evaluar la literatura existente para determinar la efectividad de la domperidona, un agente proquinético en el mejoramiento de las puntuaciones de los síntomas de dispepsia individuales o globales y también de las puntuaciones en la calidad de vida de los pacientes con dispepsia no ulcerosa en comparación con el placebo. Fundamentados en que uno de los trastornos patofisiológicos predominantes en pacientes con DNU es la alteración en la velocidad del vaciamiento gástrico, la domperidona; que es un antagonista periférico de la dopamina (1) incrementa la presión de esfínter esofágico inferior, acelera el vaciamiento gástrico, y facilita la motilidad antropilórica. Ha sido empleada fundamentalmente en el tratamiento de la gastroparesia diabética y asociada a los inhibidores de la secreción de ácido, en pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico (1). En la literatura existen varios estudios que han evaluado el papel de la domperidona en el tratamiento de la dispepsia funcional pero estos individualmente han mostrado resultados a favor y en contra.

Fundamentado en lo anterior he realizado esta revisión sistemática de los estudios publicados hasta la actualidad con domperidona para determinar si esta medicación es funcional en pacientes con dispepsia no ulcerosa.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN A EVALUAR

Para cumplir con los objetivos de esta revisión, el punto de partida se basó en resolver la siguiente pregunta: ¿Es la domperidona superior, igual o inferior al placebo en el mejoramiento de las puntuaciones de los síntomas de dispepsia individuales o globales y también de las puntuaciones en la calidad de vida de los pacientes con dispepsia no ulcerosa?

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Los ensayos fueron localizados a través de las búsquedas electrónicas del registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (Cochrane Central Register of Controlled Trials, Issue 2- 2005), MEDLINE (1966-julio 2006), EMBASE (1988-julio 2006), CINAHL (1982-julio 2006) y la búsqueda en bases de datos de literatura gris y conferencias, SIGLE. Se utilizaron palabras de texto y títulos temáticos apropiados, búsquedas en las bibliografías de los artículos obtenidos y a través de contactos con expertos en el área de la dispepsia.

MÉTODOS EMPLEADOS PARA LA REVISIÓN

Criterios de selección el tipo de estudios

Todos los estudios clínicos controlados aleatorizados con grupos paralelos fueron elegibles para ser incluidos en esta revisión. La primera fase de los estudios cruzados también fue considerada apta para ser evaluada.

Tipos de participantes

Pacientes adultos cuyo síntoma de consulta primordial fuera dispepsia y que tanto en la endoscopia como en estudio de bario no tuvieran hallazgos significativos para explicar los síntomas como úlceras, tumores, pólipos o algún otro hallazgo que mostrara una alteración de la anatomía del estómago.

Valoración de la calidad de los estudios

Sólo los estudios que usaron la palabra aleatorio o aleatoriamente en su constitución fueron considerados para esta revisión y su calidad fue determinada por cuatro características:

1. Generación de la secuencia de asignación de los pacientes para el Experimento clínico controlado y aleatorizado (ECCA): Verdaderamente aleatorios, mecanismo de aleatorización no expresada en el artículo o incierta. (Números aleatorios generados por computador, lanzamiento de monedas, barajada de cartas, fueron definidos como verdaderamente aleatorios).
2. Enmascaramiento de la secuencia en la asignación al tratamiento: adecuada, inadecuada o

incierto. Si los investigadores no son conscientes del orden en la asignación al tratamiento de cada uno de los participantes en los estudios, esta asignación se considera con adecuado enmascaramiento. Métodos como la utilización de sistemas de aleatorización central o la utilización de sobres o pacos en forma serial son los adecuados para cumplir con este criterio. Si los investigadores tienen la probabilidad de suponer o adivinar la secuencia de la asignación al tratamiento, por ejemplo, cuando se usan técnicas del uso del signo zodiacal o la fecha de nacimiento de los pacientes para esta asignación se estima que este método es inadecuado y no enmascarado.

3. Cegamiento: pacientes, investigadores y quienes determinan el desenlace. En estudios donde se emplean placebos, es imperativo que todos los participantes en el mismo estén ciegos a la asignación del tratamiento y que quienes realizan la investigación y en especial quienes determinen el desenlace estén ciegos al conocimiento sobre la terapia que cada participante está recibiendo.
4. Seguimiento de cada uno de los participantes en la investigación: para esta revisión sistemática se registró exhaustivamente cuál fue el seguimiento de todos los pacientes, el número de pérdidas por cada grupo para preservar el poder de la aleatorización; la medida del efecto calculada se realizó teniendo en cuenta el análisis por intención de tratar.

RECOPIACIÓN Y ANÁLISIS DE DATOS

Los detalles de cada uno de los participantes que incluían las características demográficas, la fuente del reclutamiento, los criterios para el diagnóstico y los síntomas dispépticos predominantes en el momento del ingreso fueron registrados minuciosamente. Se recopiló datos sobre las puntuaciones de los síntomas de la dispepsia, sobre las evaluaciones de los síntomas individuales o globales y también sobre las puntuaciones en la calidad de vida y efectos adversos.

SÍNTESIS DE LOS DATOS

Se generaron desenlaces binarios categorizando los cambios en la dispepsia como resueltos/mejoría o

sin cambios/peores. El impacto de la intervención fue expresado como un riesgo relativo o como una reducción relativa del riesgo (RRR) (1-riesgo relativo x 100) asociado a un intervalo de confianza del 95%. El número necesario a tratar (NNT) fue calculado evaluando la proporción promedio de pacientes con dispepsia continua en cada uno de los grupos comparado con placebo de los ECCA (PR). El NNT = $1/(PR \times (1-\text{riesgo relativo}))$ con su correspondiente intervalo de confianza al 95%.

Sólo diez estudios cumplieron los criterios de inclusión y exclusión y los datos obtenidos en ellos fueron insuficientes para generar un análisis estadístico (metanálisis) lo suficientemente sólido desde el punto de vista del rigor científico que este tipo de análisis debe tener; por tal razón, decidí que con los datos recopilados tenía la información suficiente para la elaboración de una revisión sistemática.

RESULTADOS PRINCIPALES

Se obtuvo un total de 123 citas. Se recuperaron 98 ensayos, 10 de los cuales cumplieron con los criterios de elegibilidad (2-11) y obtuvieron puntajes adecuados con respecto a la calidad metodológica haciéndolos aptos para ser considerados en esta revisión. Lo que significa que la validez interna de los mismos fue adecuada: Aleatorización central, cegamiento, ubicación enmascarada, seguimiento completo y análisis por intención de tratar. Siete de estos estudios emplearon un diseño con grupos paralelos y tres un diseño cruzado. La dosis de domperidona varió entre 10 mg tres veces al día y 10 mg cuatro veces por día. En cuatro de estos (2, 4, 8, 9), se evaluó la respuesta global sintomática en forma adecuada tanto por el investigador o el paciente como buena o excelente; encontrándose un riesgo relativo indirecto; OR para una respuesta calificada como excelente de 7,4 y como buena de 17,3 a favor de la domperidona sobre el placebo (cifras que nos muestran claramente que es muy raro que el azar sea la explicación de estos resultados). Se escogió como variable de desenlace la mejoría global sintomática ya que éste es un parámetro más sólido para evaluar la respuesta al tratamiento; porque variables más “duras”, como serían la medición del vaciamiento

gástrico no han demostrado una correlación con la presentación sintomática; además, las funciones gástricas son muy complejas; por tal razón la medida del vaciamiento gástrico es algo muy tosco para determinarlas. De hecho, el vaciamiento gástrico refleja el efecto sumatorio de la acomodación gástrica (función proximal), motilidad antral (mezcla gástrica), coordinación y eyección antro pilórica (función evacuadora), motilidad duodenal y retroalimentación duodenal por quimiorreceptores. En estos cuatro estudios el tamaño de la muestra combinada fue de 211 pacientes. El análisis de los datos obtenidos en estos estudios me permiten afirmar que los pacientes con dispepsia no ulcerosa tratados con domperidona tienen el doble de probabilidad de tener una resolución de sus síntomas comparados con los que se les suministra placebo (RRR=45%; con un intervalo de confianza del 95% del 24 al 61%). Asumiendo la respuesta de placebo vista en los estudios analizados que fue del 39%, obtenemos un NNT de 4 (intervalo de confianza 95% de 3 a 6) lo cual significa que entre 3 y 6 pacientes con dispepsia no ulcerosa deben recibir tratamiento con domperidona comparado con placebo para que al menos uno de ellos tenga una solución en sus síntomas dispépticos globales.

Los efectos secundarios más frecuentes de la domperidona en los estudios analizados han sido hiperprolactinemia (aumento de niveles séricos en un 185%, reversible y sin significancia clínica en la mayoría de pacientes) y síntomas extrapiramidales en menos del 0,1%, la metoclopramida produce hiperprolactinemia en un porcentaje igual a la domperidona pero un riesgo de extrapiramidalismo mayor (1%). El sulpiride aumenta niveles séricos de prolactina en 125% y tiene riesgo de extrapiramidalismo en menos de 1% (15).

DISCUSIÓN

Como sucede con muchas patologías funcionales en medicina clínica con respecto a la dispepsia funcional lo único que sabemos con certeza es que lo que predomina es la confusión. En todos los aspectos que conciernen a esta entidad, la confusión es prepotente y resulta angustiante no sólo para el paciente sino para el médico que le presta la asistencia.

De hecho, entre pacientes y médicos hay múltiples interpretaciones del término dispepsia. En el reciente consenso sobre trastornos funcionales del aparato digestivo; ROMA III (12) los expertos han llegado al consenso de definir la dispepsia funcional como: “La presencia de síntomas originados en la región gastrointestinal, en ausencia de enfermedades orgánicas, sistémicas o metabólicas que puedan explicar los síntomas” (12).

Con respecto a los síntomas se han identificado a 4 como los de mayor preponderancia: Dolor epigástrico, dolor epigástrico, llenura postprandial y sensación de saciedad temprana.

Los síntomas pueden ser continuos o intermitentes, y estar relacionados o no con la ingesta. Es importante recordar que el dolor/molestia debe localizarse próximo a la línea media abdominal y está limitado por las líneas medio claviculares; de tal forma que el dolor en los hipocondrios derecho o izquierdo no se considera característico de la dispepsia. Con respecto a la llenura postprandial, se refiere como una sensación no placentera de la presencia prolongada y persistente de la comida en el estómago y finalmente el síntoma de saciedad temprana o sensación de estar harto; se refiere a la sensación de que los pacientes sienten estar repletos tan pronto como comienzan a ingerir los alimentos, sin consideración de la cantidad de comida ingerida por lo cual y con frecuencia el paciente es incapaz de terminar de ingerir la cantidad servida. Con esto se han diseñado dos nuevas categorías de la dispepsia funcional: síntomas dispépticos inducidos por la ingesta de alimentos y el dolor epigástrico (12).

La dispepsia funcional continúa siendo un diagnóstico de exclusión, y se deben descartar imperativamente las alteraciones estructurales, las enfermedades metabólicas y los trastornos inducidos por el alcohol o los fármacos; en especial el consumo de antiinflamatorios no esteroideos. Su etiopatogenia es aún incierta pero probablemente responde a una cascada de eventos que en forma heterogénea afecta a los pacientes. Hasta el momento se han postulado una serie de mecanismos entre los cuales se incluyen: hipersensibilidad visceral, empeoramiento en la acomodación gástrica, hipersensibilidad duodenal, hipomotilidad antral, alteraciones en el ritmo eléc-

trico del estómago, infección por *Helicobacter pylori* y retardo en la evacuación gástrica.

En la actualidad no existe un tratamiento que sea verdaderamente eficaz en todos los casos de dispepsia funcional. Este hecho no es de extrañar si consideramos la heterogeneidad de este síndrome y nuestro escaso conocimiento sobre su etiología. Los diversos tratamientos empleados se han basado en corregir las cuatro teorías patogénicas más consistentes:

- a. Alteración de la secreción ácida gástrica.
- b. Alteración de la motilidad digestiva.
- c. Alteraciones de la percepción visceral gástrica.
- d. Alteraciones psicológicas.

Hay constancia de que la erradicación de *H. pylori* puede ser útil comparado al placebo (RR = 0,91; 95% CI = 0,87 a 0,96 lo que equivale a un RRR de 9%; 95% IC del 4% al 13%), al menos desde el punto de vista estadístico. En algún subgrupo de pacientes con dispepsia no ulcerosa, de hecho, se ha calculado que el NNT de la erradicación del *Helicobacter pylori* en obtener la mejoría global sintomática es de 17 (95% CI= 11 a 33) (13).

Con relación a los tratamientos, la más actual y sólida revisión sistemática, fue publicada recientemente por el grupo de Cochrane (14). En esta revisión, que se basó en el análisis de 67 estudios que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión, se determinó la eficacia clínica de los tratamientos usualmente empleados para el manejo de la dispepsia funcional encontrándose que tanto los procinéticos (14 ensayos con resultados dicotómicos que generaron 1053 pacientes; reducción de riesgo relativo [RRR] = 48%; intervalos de confianza [IC] del 95%: 27% a 63%), como los ARH2 (11 ensayos que generaron 2.164 pacientes; RRR = 22%; IC del 95%: 7% a 35%) e IBP (ocho ensayos que generaron 3.293 pacientes; RRR = 14%; IC del 95%: 5% a 22%) fueron significativamente más efectivos que el placebo. Las sales de bismuto (seis ensayos que generaron 311 pacientes; RRR = 40%; IC del 95%: -3% a 65%) fueron superiores al placebo, pero esto tuvo una significación estadística marginal. Los antiácidos (un ensayo que generó 109 pacientes; RRR = -2%; IC del 95%: -36% a 24%) y el sucralfato (dos ensayos

que generaron 246 pacientes; RRR = -29%; IC del 95%: -40% a 64%) no mostraron una superioridad estadísticamente significativa al placebo. Un gráfico en embudo (funnel plot) sugirió que los resultados de los procinéticos y de los ARH2 podrían deberse al sesgo de publicación.

Aunque el objetivo de esta revisión era comparar la domperidona contra placebo en dispepsia no ulcerosa, es de anotar que en la búsqueda no se encontraron estudios metodológicamente adecuados que compararan directamente los efectos de la domperidona contra otros proquinéticos recientemente introducidos al país, como la mosaprida, la cinitaprida y el levosulpiride, por lo cual es imposible en este momento comparar su desempeño en esta enfermedad. Corazza GR y cols (16) realizaron un estudio clínico randomizado (levosulpiride, domperidona, metoclopramida y placebo) en el cual se comparan los cambios en la puntuación VAS a los 10 y 28 días de tratamiento. Los autores mencionan la superioridad del levosulpiride pero existe un sesgo en la muestra pues el grupo tratado con sulpiride incluyó al menos 55% más de pacientes que los de los grupos con domperidona y metoclopramida.

Con todo lo anterior, y fundamentado en que en nuestro medio se emplean varios procinéticos, siendo uno de ellos la domperidona de fácil y económica consecución y conciente del vacío en el conocimiento sobre el verdadero papel de esta medicación en el tratamiento de la dispepsia no ulcerosa, decidí realizar la presente revisión sistemática.

Después de la realización de la misma puedo concluir:

1. Que son pocos los estudios realizados hasta la fecha que cumplen los más adecuados parámetros del rigor científico para testar la hipótesis evaluada.
2. Que el total de pacientes incluidos en dichos estudios es de 211, una muestra pequeña y que potencialmente está lejos de ser representativa del universo de pacientes con dispepsia no ulcerosa donde se pueden aplicar los resultados.
3. Que desde hace varios años no se ha vuelto a estudiar el desempeño de esta medicación en la dispepsia no ulcerosa.

4. Que fundamentados en lo encontrado y analizado en esta revisión, no hay duda de que la domperidona ha mostrado ser superior al placebo en el tratamiento de la dispepsia no ulcerosa.
5. Que sin mucha duda y considerando el desempeño clínico de las otras terapias existentes, sería un buen momento para considerar realizar una investigación actual con un tamaño de muestra mayor que permita obtener conclusiones más sólidas tanto desde el punto de vista clínico como estadístico.

Para concluir con esta revisión cualquiera de los médicos que tengan la oportunidad de analizarla podrían preguntarse ¿Basados en las revisiones sistemáticas existentes (14) cuál sería la terapia que podría escoger para tratar un paciente con dispepsia no ulcerosa hoy?

Para responder esta pregunta utilizaré como medida de efecto el NNT ya que esta medida ha demostrado ser la que más fácilmente entienden no sólo los médicos, sino los pacientes. Asumiendo una respuesta placebo del 40%. (Cabe anotar que para una interpretación más ecléctica sería importante además del NNT; tener en cuenta el NND o número necesario para generar daños, el precio y la disponibilidad de las drogas).

Medicación	RRR	NNT	# Pts
Domperidona	45%	4	211
Itopride	30%	5	523
Inhibidores H ₂	22%	32	2164
Proquinéticos en general	48%	4	1053
IBP	14%	28	3293
Erradicación Hp	9%	17	5312
Bismuto	40%	4	311
			NND (# necesario de dañar)
Antiácidos	-2%	24	109
Sucralfate	-29%	35	246

REFERENCIAS

1. Brogden RN, Carmine AA, Heel RC, et al. Domperidone. A review of its pharmacological activity, pharmacokinetics, and therapeutic efficacy in the symptomatic treatment of chronic dyspepsia and as emetic. *Drugs* 1982; 24: 360-400.
2. Bekhti A, Rutgeerts L. Domperidone in the treatment of functional dyspepsia in patients with delayed gastric emptying. *Postgrad Med J* 1979; 55 Suppl 1: 30-2.
3. Enlert W, Schlich D. A double-blind crossover trial of domperidone in chronic postprandial dyspepsia. *Postgrad Med J* 1979; 55 Suppl 1: 28-9.
4. Van de Mierop L, Rutgeerts L, Van den Langenberg B, Staessen A. Oral domperidone in chronic postprandial dyspepsia. A double-blind placebo-controlled evaluation. *Digestion* 1979; 19(4): 244-50.
5. Arts E, Anthoni H, de Roy G, D'Hollander J, Verhaegen H. Domperidone in the treatment of dyspepsia: a double-blind placebo-controlled study. *J Int Med Res* 1979; 7(2): 158-61.
6. David RH, Clench MH, Mathias JR. Effects of domperidone in patients with chronic unexplained upper gastrointestinal symptoms: a double-blind, placebo-controlled study. *Dig Dis Sci* 1988; 33(12): 1505-11.
7. Cann PA, Read NW, Holdsworth CD. Oral domperidone: double blind comparison with placebo in irritable bowel syndrome. *Gut* 1983; 24(12): 1135-40.
8. Van Ganse W, Van Dammel, Van de Mierop L, et al. Chronic dyspepsia: Double-blind treatment with domperidone (R33 812) or a placebo. A multicentre therapeutic evaluation. *Curr Ther Res* 1978; 23: 69-701.
9. DeLoose F. Domperidone in chronic dyspepsia: A pilot open study and a multicentre general practice cross-over comparison with metoclopramide and placebo. *Pharmatherapeutica* 1979; 2: 140-6.
10. Haarmann K, Lebkuchner F, Widmann A, et al. A doubleblind study of domperidone in the symptomatic treatment of chronic post-prandial upper gastrointestinal distress. *Postgrad Med J* 1979; 55 (suppl 1): 24-7.
11. Sarin SK, Sharma P, Chawla YK, et al. Clinical trial on the effect of domperidone on non-uclear dyspepsia. *Indian J Med Res* 1986; 83: 623-8.
12. Tack J, Talley NJ, Camilleri M, et al. Functional Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology* 2006; 130: 1466-1479.
13. Moayyedi P, Deeks J, Talley NJ, et al. An update of the Cochrane systematic review of Helicobacter pylori eradication therapy in nonulcer dyspepsia: resolving the discrepancy between systematic reviews. *Am J of Gastroenterology* 2003; 98: 2621-6.
14. Moayyedi P, Soo S, Deeks J. et al. Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (2).
15. Tonini M, et al. Clinical implications of enteric and central D2 receptor blockade by antidopaminergic gastrointestinal prokinetics *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 379-390.
16. Corazza GR et al : Levosulpiride in functional dyspepsia: a multicentric ,double-blind, controlled trial. *Ital J Gastroenterol* 1996; 28: 317-323.