

Dispepsia funcional. Utilidad de las drogas procinéticas en su tratamiento en el año 2008

Functional dyspepsia: Prokinetic drugs utility in your treatment in year 2008

Profesor Rodolfo E. Corti, MD,¹ Adriana Giordano Romano, MD.²

RESUMEN

En pacientes con dispepsia funcional pueden demostrarse anomalías motoras en aproximadamente el 30-45% de los casos. Pacientes con retardo en el vaciado gástrico, electrogastrografía anormal (disritmias gástricas), alteraciones en la acomodación fúndica o distensión antral, podrían tener mejor respuesta a la terapéutica con drogas procinéticas que aquellos con vaciamiento gástrico normal.

En este trabajo nosotros evaluamos nuevos agentes con targets específicos sobre anomalías motoras especialmente agentes procinéticos. Los agentes procinéticos incluidos son: agentes antidopaminérgicos D1-D2; agonistas de receptores 5HT1-5HT3-5HT4; agonistas de receptores a la motilina y agentes opioides.

Palabras clave

Dispepsia, tratamiento, drogas procinéticas.

ABSTRACT

In patients with functional dyspepsia, motor abnormalities can demonstrate in approximately 30 to 45% of cases. Patients with delayed gastric emptying, an abnormal electrogastrography (EGG) (gastric dysrhythmias), impaired fundic accommodation or antral distension can respond better to prokinetic agents than patients with normal emptying. In this paper we evaluated newer agents that target specific pathophysiological abnormalities specially promotility agents. Promotility agents evaluated included: antidopaminergic D1-D2 agents, agonists 5HT3, 5HT4 receptors, agonists 5HT1 receptors, motilin agonists and opioid agents.

Key words

Dyspepsia, treatment, promotility drugs.

INTRODUCCIÓN

El término “dispepsia” es uno de los más utilizados en la práctica de Gastroenterología y constituye la segunda causa de consulta en atención primaria de la salud en Europa y Escandinavia, después de la hipertensión arterial (1, 12). Proviene del griego *Dys* (malo, difícil) y *pepto* (cocer o digerir) y la Real Academia Española de Lengua (2007) la define

como “la digestión laboriosa e imperfecta de carácter crónico”. Es decir que su significado estricto es “mala digestión”.

DEFINICIÓN DE DISPEPSIA A TRAVÉS DEL TIEMPO

La dispepsia funcional (DF) presenta, en los últimos 25 años, más de veinte definiciones. Esta definición

¹ Jefe Unidad de Esófago y Estómago. Hospital de Gastroenterología Dr. Carlos Bonorino Udaondo. Director de la carrera de médico especialista en Gastroenterología, Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires y Sociedad Argentina de Gastroenterología.

² Médica Gastroenteróloga. Unidad de Esófago y Estómago. Hospital Bonorino Udaondo y Hospital Vélez Sarsfield. Buenos Aires, Argentina.

Fecha recibido: 05-08-08/ Fecha aceptado: 12-08-08

ha ido cambiando, desde basarse en criterios clínicos a criterios fisiopatológicos, endoscópicos para volver nuevamente a criterios clínicos en los consensos de Roma II y III (2, 3, 4). Sin lugar a dudas, en esos 25 años hubo tres o cuatro excelentes revisiones de la definición de DF: la de Chiba en 1988; y los consensos de Roma I, II y III en los años 1990, 1999 y 2006 respectivamente. Además cabe mencionar que en la literatura latina existen definiciones de la DF en nuestro país y España. En el año 1952 Marcelo Royer estableció que las dispepsias eran situaciones en las cuales existían disturbios funcionales, motores, sensitivos y secretores del estómago que se combinaban entre sí para dar origen a dos grandes síndromes: hiposténico e hipersténico (10).

El American College of Physicians (1985) definía la dispepsia como un dolor o discomfort epigástrico sin alteración del ritmo evacuatorio intestinal. Collin Jones (1988) utiliza también en la definición un criterio puramente clínico: dolor en el hemiabdomen superior, retroesternal o un discomfort referido al tracto gastrointestinal superior. En el inicio de la década del 90, JR Malagelada y F. Mearín la definen como la percepción anormal de funciones fisiológicas normales del tracto digestivo superior (9, 20).

En el consenso de Roma I (1990) se hablaba de un dolor o discomfort centralizado en el abdomen superior y en las Guías que establece la Sociedad Británica de Gastroenterología (1999) la define como un grupo de síntomas que alerta a los médicos a considerar una enfermedad del tracto digestivo superior.

En Roma II (1999) (5, 6) la DF se define como un dolor o molestia abdominal centrada en el abdomen superior, de por lo menos 12 semanas continuas o no durante los 12 meses previos, que se presenta en forma episódica o persistente. El dolor puede asociarse con otros síntomas como sensación de distensión, plenitud postprandial, náuseas, eructos y ocasionalmente vómitos. No debe haber evidencia de enfermedad orgánica que explique los síntomas. No debe existir evidencia de que los síntomas dispépticos se alivian con la defecación, o esté asociada con el comienzo de un cambio en la frecuencia o forma de las heces (síndrome de intestino irritable).

D. Wingate, (2002), en el Congreso Mundial de Gastroenterología realizado en Tailandia, incluye la dispepsia dentro de lo que él clasificó como la “dismotilidad gastrointestinal”.

J. Tack (2004) (18) señaló que hay un grupo de pacientes que presentan síntomas de dispepsia de comienzo agudo con signos inflamatorios de la mucosa que sugieren que la dispepsia puede desarrollarse después de una infección gastrointestinal aguda (dispepsia postinfecciosa).

Finalmente en el consenso de Roma III (Los Ángeles, 2006) (11) se propuso definir la dispepsia en dos niveles: uno, más general, para uso fundamentalmente clínico, que no difiere, a grandes rasgos, de los utilizados en Roma II, otro, más específico para estudios fisiopatológicos y ensayos terapéuticos en los que se definen dos entidades nuevas: síndrome de distrés postprandial (SDP) y síndrome de dolor epigástrico (SDE) (tabla 1).

Tabla 1. Revisiones de dispepsia funcional.

1952	Marcelo Royer
1985	American Collage of Physicians
1988	Colin Jones (Inglaterra)
1990	Consenso Roma I
1998	Chiba
1999	Consenso Roma II
2002	D. Wingate (Tailandia)
2004	J. Tack (Bélgica)
2006	Consenso Roma III (Los Ángeles)

SDP se define como una sensación molesta de plenitud postprandial que ocurre después de las comidas de un volumen normal, al menos varias veces por semana; o una sensación precoz que impide la terminación de una comida normal, al menos varias veces por semana. Puede asociarse a hinchazón en hemiabdomen superior, náuseas o eructos excesivos.

SDE se define como un dolor o ardor localizado en el epigastrio, de intensidad al menos moderada y con una frecuencia mínima de una vez por semana, intermitente, no generalizado o localizado en otras regiones abdominales o torácicas y no se alivia con la defecación o eliminación de gases. El dolor se induce

o alivia con la ingesta de comida, pero puede ocurrir en ayunas. Puede coexistir con el SDP. Estos criterios tienen que estar presentes los últimos tres meses y haber comenzado un mínimo de 6 meses antes del diagnóstico.

Clasificación

Clínicamente se aceptan 3 grupos (1, 15-17):

1. **Dispepsia no investigada:** es aquella donde se presentan los síntomas antes mencionados en un paciente en el cual no se ha llevado a cabo ningún procedimiento diagnóstico.
2. **Dispepsia orgánica:** cuando existen causas orgánicas que explican los síntomas de dispepsia y éstas han sido diagnosticadas a partir de pruebas. Se han identificado diversas causas de dispepsia orgánica que se describen en la tabla 2.
3. **Dispepsia funcional: (dispepsia esencial ó no ulcerosa):** es aquella en la que no se encuentran causas orgánicas o sistémicas aparentes que expliquen el cuadro, luego de haberse realizado un proceso diagnóstico. Su definición se basa en los criterios de ROMA III antes mencionados. Se aceptan tradicionalmente dos grupos (Roma III):
 - Síndrome de distrés postprandial (SDP)
 - Síndrome de dolor epigástrico (SDE).

Tabla 2. Causas de dispepsia orgánica.

Frecuentes: úlcera duodenal
Úlcera gástrica
Esofagitis erosiva
Cáncer gástrico
Cáncer esofágico
Otras causas: pancreatitis crónica
Enfermedad celíaca
Malabsorción de carbohidratos (lactosa, sorbitol, fructosa)
Ingesta de antiinflamatorios no esteroideos
Antibióticos, hierro y alendronatos y otros fármacos
Diabetes mellitus
Enfermedades de la glándula tiroideas, paratiroides
Colagenopatías
Isquemia intestinal crónica
Cáncer de páncreas y otros tumores abdominales

Aunque estos subgrupos parecieron atractivos inicialmente para el clínico e intentaban una correlación con la fisiopatología, existe una gran superposición de los síntomas y no se ha logrado demostrar ningún patrón fisiopatológico predominante en estos subgrupos. Además, la dispepsia tipo reflujo constituye una entidad diferente relacionada con la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) y cuando está presente se excluye el diagnóstico de dispepsia (tabla 3) (5-8, 13, 14).

Tabla 3. Características clínicas sugestivas de enfermedad orgánica.

Edad mayor de 35 años
Anorexia no selectiva
Pérdida de peso
Disfagia u odinofagia
Vómitos
Anemia o sangre oculta en heces
Ictericia
Falla de tratamientos previos
Melena o hematemesis
Síntomas progresivos de reciente inicio (< de 3 meses)
Historia de cáncer familiar

OPCIONES TERAPÉUTICAS ACTUALES Y FUTURAS

No todos los pacientes con dispepsia requieren de tratamiento con fármacos, considerando que en ciertos casos resulta ineficaz y que implica un punto a tener en cuenta. La confianza en el médico y las modificaciones en el estilo de vida pueden ser medidas efectivas en los pacientes, con síntomas leves o moderados, la situación se dificulta por la alta respuesta al placebo observada en los ensayos clínicos en estos pacientes, que alcanza rangos de 30 al 60% (Van Zanten y Cols, 1996).

En el manejo de la dispepsia funcional las opciones terapéuticas actuales incluyen: los fármacos inhibidores de la secreción ácida, (20, 25, 27, 29, 30) los agentes procinéticos, neutralizantes y protectores de la mucosa gástrica, espasmolíticos, antidepresivos y la erradicación del *Helicobacter pylori*. Múltiples estudios han observado una muy pequeña ganancia

terapéutica con la erradicación del HP en pacientes dispépticos (31, 32).

Recientemente se han incluido en ensayos clínicos con potencial uso terapéutico, los analgésicos viscerales como la fedotozina, los antagonistas de los receptores 5HT₃ (ondansetron) los agonistas de los receptores 5HT₄ (mosapride, tegaserod), agonistas de la motilina (eritromicina, mitencinal), antagonistas de los receptores de la CCK (loxiglumide), y los agonistas de los receptores 5HT₁ (buspirona) (19). Finalmente, en los 3 últimos años, se observó un efectivo control sintomático del dolor abdominal y las náuseas con un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (leuprolide) y con el análogo de la somatostatina de acción prolongada (octreotide), que reduciría la percepción visceral e induciría la actividad motora de fase III en el duodeno, sugiriendo un rol potencial como agente procinético. La efectividad de estos fármacos deberá ser confirmada por ensayos clínicos muy bien diseñados y que incluyen un gran número de pacientes (tabla 4). Recientemente Talley y cols (26) observaron un aumento de contenido de eosinófilos en el bulbo duodenal en pacientes con dispepsia funcional; este hallazgo podría a futuro ser un *target* terapéutico para fármacos que actúan inhibiendo la actividad de este tipo de leucocitos.

AGENTES PROCINÉTICOS

Los trastornos motores del tubo digestivo superior hallados en una proporción de pacientes con dispepsia funcional han avalado el uso de agentes procinéticos en la terapéutica de los mismos. Aproximadamente un 30% de pacientes presenta un retardo en la evacuación gástrica y estas drogas han sido prescritas para la corrección de la estasis gástrica y los síntomas dispépticos, sin embargo, la intervención farmacológica ha determinado beneficios limitados. Los agentes más utilizados han sido la metoclopramida, domperidona, cisapride y más recientemente el mosapride.

La metoclopramida y la domperidona son fármacos que bloquean los receptores dopaminérgicos, y la metoclopramida tiene además una actividad antago-

nista de los receptores 5HT₃. Si bien la metoclopramida demostró en tres estudios controlados ser superior al placebo en la reducción de las náuseas y el dolor epigástrico de los pacientes con dispepsia funcional, su uso fue limitado por los efectos adversos a nivel del sistema nervioso central.

Tabla 4. Dispepsia funcional, opciones terapéuticas actuales.

Agentes procinéticos	Metoclopramida Domperidona Cisapride Mosapride Levosulpirida Cinitapride Renzapride Prucalopride Alosetrón Itopride
Antagonistas del receptor H₂	Ranitidina Cimetidina Famotidina Nizatidina
Inhibidores de la bomba de protones	Omeprazol Lansoprazol Pantoprazol Rabeprazol Esomeprazol
Antibióticos	Erradicación del <i>Helicobacter pylori</i>
Mucoprotectores	Antiácidos Sucralfato
Antidepresivos tricíclicos	Amitriptilina Inhibidores recaptación de serotonina (IRSs)
Espasmolíticos	Bromuro de pinaverio Bromuro de otilonio Meveberina Alverina
Antagonistas receptores CCK	Loxiglumide
Agonistas receptores opiáceos	Trimebutina Fedotozina Leuencefalinas Metencefalinas Asimadolina
Agonistas receptores 5HT₁	Buspirona Sumatriptan
Agonistas receptores 5HT₄	Tegaserod
Agonistas receptores motilina	Eritromicina Mitencinal
Análogos somatostatina	Octreotide
Análogos hormona gonadotropina	Leuprolide

La domperidona también resultó efectiva en la disminución de los síntomas dispépticos, pero este hecho clínico no se correlacionó con la mejoría de la evacuación gástrica, lo cual sugiere que el efecto de la droga no estaría relacionado con su actividad procinética.

Cisapride es un agonista de los receptores 5HT₄ e indirectamente induce la liberación de acetilcolina por los plexos mientéricos del tracto gastrointestinal. Los beneficios clínicos en pacientes con dispepsia funcional fueron documentados en el 60/90% de los casos, en comparación con el 12/42% del placebo (Rosca 1987, Talley 1991, Holtman y Talley 1993). Su uso se ha reducido en los últimos años por la demostración de efectos adversos cardiovasculares, con lo cual se sugiere utilizarlo solamente en pacientes con esofagitis por reflujo resistentes a otras terapéuticas, gastroparesia diabética y pseudo-obstrucción intestinal.

Mosapride es un agonista selectivo de los receptores 5HT₄ a nivel de los plexos mientéricos del tubo digestivo, con lo cual mejora la motilidad gástrica y duodenal y el vaciamiento gástrico de sólidos y líquidos. Recientemente, M Kanazawa (24) demostró que el mosapride estimula la motilidad colónica sin modificar la percepción visceral al dolor. Estos hallazgos sugieren que podría ser utilizado en el tratamiento de pacientes con síndrome de intestino irritable a predominio de constipación y/o constipación funcional (21-23, 28).

Levosulpirida es un antagonista de los receptores dopaminérgicos D₂, con efecto además sobre receptores serotoninérgicos 5HT₃, con lo cual presenta efectividad sobre la motilidad gastroduodenal y la hiperalgesia visceral. Al no actuar sobre receptores dopaminérgicos D₁ no produce síntomas extrapiramidales ni somnolencia, a dosis convencionales.

CONCLUSIONES

1. En los últimos 25 años se han propuesto más de 30 definiciones de dispepsia funcional.
2. Predominan en las definiciones los criterios clínicos y secundariamente fisiopatológicos.

3. Los criterios diagnósticos actuales fueron establecidos en Roma III considerándose 2 subgrupos de DF: SDE y SDP.
4. Los fármacos más utilizados en su tratamiento son: drogas procinéticas, antagonistas de los receptores H₂ e inhibidores de la bomba de protones.
5. Las drogas procinéticas constituyen la opción inicial en los síndromes de distrés postprandial y pueden asociarse a los inhibidores de la bomba de protones en los síndromes de dolor epigástrico. Alguno de ellos como el mosapride ha demostrado efectividad en los pacientes con síndrome de intestino irritable a predominio de constipación y en la constipación funcional.

Referencias

1. AGA technical review: evaluation of dispepsia. *Gastroenterology* 1998; 114: 582-587.
2. Corti RE, Katz J. Dispepsia funcional o no ulcerosa. En *Enfermedades del esófago, estómago y duodeno*. Editorial Akadia, Buenos Aires 1991.
3. Corti RE, Man F. Dispepsia no ulcerosa. Libro de resúmenes. III simposio internacional de patología gastroduodenal. Bariloche, Argentina 2000.
4. Corti RE, Sarem M, Escobar A. Dilemas y controversias en patogenia y terapéutica de la dispepsia funcional. *Revista Col Enf Digest* 2005; (Supl 1): 61-77.
5. Quigley EMM. Review article: gastric emptying in functional gastrointestinal disorders. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20(7): 56-60.
6. Rome II: A multinational consensus document on functional gastrointestinal disorders. *Gut* 1999; 45: 1137.
7. Timmons S, Liston R, Moriarty K. Functional dyspepsia: Motor abnormalities, sensory dysfunction and therapeutic options. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 739-747.
8. Val Heatley, Moncur P. Dyspepsia. The clinical consequences. Ed. Blackwell Science, Londres, 2000.
9. Mearín F. ¿Qué es la dispepsia, la dispepsia orgánica y la dispepsia funcional? *Acta Gastroenterol Latinoam* 2007; 37: 178-182.
10. Corti RE. Definición actual de dispepsia funcional

- y sus cambios a través del tiempo. Primera Reunión Nacional de expertos en Dispepsia Funcional. Acta Gastroenterol Latinoam 2007; 37(suppl 1): 4-7.
11. Drossman D. The functional gastroduodenal disorders and Roma III process. Gastroenterology 2006; 130: 1377-1390.
 12. Berenguer J. Dispepsia. Medicina 1982; 5: 265-270.
 13. Venables CW, Stephen JG, Lesna M. Duodenitis. Scand J Gastroenterol 1980; 15(supl.63): 45-60.
 14. Talley N. Clinical advances in upper gastrointestinal functional disorders. AGA Postgraduate Course, 2007.
 15. AGA medical position statement: Evaluation of dyspepsia. Gastroenterology 2005; 129(5): 1753-1755.
 16. Valenzuela J. Dispepsia funcional 2004. En Avances en la Gastroenterología en las Américas. Ed. Cimagraf, Perú, 2006.
 17. Bytzer NJ, Talley N. Dyspepsia. Ann Intern Med 2001; 134: 815-823.
 18. Tack J, Demets I, Deshont G. Clinical and pathophysiological characteristics of post infectious functional dyspepsia. Gastroenterology 2002; 122: 1737-1747.
 19. Wood JG. Enteric neurophysiology and pathophysiology. Gastroenterology 2004; 127: 635-657.
 20. Malagelada JR, Camilleri M. Trastornos de la motilidad del estómago. En Gastroenterología, Bockus, 4ta Ed., Salvat, España, 1987.
 21. Curran MP, Robinson DM. Mosapride in gastrointestinal disorders. Drugs 2008; 68(7): 981-991.
 22. Narita K, Tsunoda A, Takenaka K, Watanabe M, Nakao K, Kusano M. Effect of mosapride on recovery of intestinal motility after hand-assisted laparoscopic colectomy for carcinoma. Dis Colon Rectum 2008; 27.
 23. Wei W, Zheng Ge Z, Lu H, Gao Y, Xiao SH. Effect of mosapride on gastrointestinal transit time and diagnostic yield of capsule endoscopy. J Gastroenterol Hepatol 2007; 22: 1605-1608.
 24. Kanazawa M, Watanabe S, Tana CH, Fukudo SH. Effects of mosapride Citrate, a 5-HT₄ receptor Agonist, on rectosigmoid motor and sensory function in patients with irritable bowel syndrome. Gastroenterology 2008; (abs): 1414.
 25. Potet F, Bouyssou Th, Escande D, Baró I. Gastrointestinal prokinetic drugs have different affinity for the human cardiac human ether-a-gogo K⁺ channel. J Pharmacol Exp Ther 2001; 299(3): 1007-1012.
 26. Talley NJ, Walker M, Aro P, Ronkainen J, Storskrubb T, Hindley LA, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Agreus L. Non ulcer dyspepsia and duodenal eosinophilia: an adult endoscopic population-based case-control study. Clin Gastroenterol Hepatol 2007; 5: 1175-1183.
 27. Wang WH, Huang JQ, Zheng GF, Xia HH, Wong WA, Liu XG, Karlberg J, Wong BCY. Effects of proton-pump inhibitors on functional dyspepsia: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. Clin Gastroenterol Hepatol 2007; 5: 178-185.
 28. Yoshida N, Kato S, Ito T. Mosapride citrate: gastrokinetic. Drugs Future 1993; 18(6): 513-515.
 29. Hiyama T, Yoshihara M, Matsuo K. Treatment of functional dyspepsia with serotonergic agonists: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Gastroenterol Hepatol 2007; 10: 1566-1570.
 30. Seno H, Nakase H, Chiba T. Usefulness of famotidine in functional dyspepsia patients treatment: comparison among prokinetic, acid suppression and antianxiety therapies. Aliment Pharmacol Ther 2005; 21(suppl2): 32-36.
 31. Peura D, Gudmundson J, Siepmann N, Pilmer B, Freston J. Proton pump inhibitors: effective first line treatment for management of dyspepsia. Dig Dis Sci 2007; 52: 983-987.
 32. Laine L, Schoenfeld P, Fennerty MB. Therapy for *Helicobacter pylori* in patients with non ulcer dyspepsia. A meta-analysis of randomized, controlled trials. Ann Intern Med 2001; 134: 361-369.