

# Una Combinación Racional en el Tratamiento de la Dispepsia Funcional

<sup>1</sup>Omaira Velázquez de Campos, <sup>2</sup>Guillermo Veitía.

<sup>1</sup>Cátedra de Farmacología, Escuela de Medicina Luis Razetti. Universidad Central de Venezuela. <sup>2</sup>Servicio de Gastroenterología y Postgrado de Gastroenterología, Hospital Vargas de Caracas. Cátedra de Gastroenterología de la Escuela José María Vargas. Universidad Central de Venezuela. Correspondencia: omacampos@yahoo.com

## Resumen

En la dispepsia funcional se integran un complejo de factores etiopatogénicos y sintomáticos. La dispepsia puede ser funcional u orgánica, siendo la más frecuente la funcional, sin una causa orgánica. Las causas orgánicas pueden ser benignas como la úlcera péptica hasta malignas como el cáncer gástrico. El Comité de Roma II definió la dispepsia funcional como la presencia de dolor o molestia abdominal en epigastrio, presente por 12 semanas en los últimos 12 meses y que no hayan podido ser explicados por la exploración gastrointestinal superior. La definición más reciente de Roma III requiere que los síntomas estén presentes durante los últimos 3 meses y dividió la dispepsia funcional en 2 grupos: el síndrome de molestia o distrés postprandial, que incluye la llenura postprandial y la saciedad temprana, y el síndrome de dolor epigástrico. Existe correlación entre dispepsia y enfermedad por reflujo gastroesofágico, particularmente entre la dispepsia funcional y el reflujo gastroesofágico no erosivo. La terapia de supresión del ácido con inhibidores de bomba de protones (IBP) es efectiva para curar las erosiones y controlar los síntomas en los pacientes con esofagitis erosiva. Los procinéticos, al acelerar el vaciamiento gástrico y tránsito, pueden favorecer la llegada de los IBP al intestino y su absorción; al respecto, el levosulpiride tiene acción antidopaminérgica y serotoninérgica, y ha demostrado ser más efectivo que cisapride y domperidona en varios estudios clínicos.

**PALABRAS CLAVE:** Dispepsia funcional, Levosulpiride, Esomeprazol, Reflujo gastroesofágico.

## Abstract

### A RATIONAL COMBINATION IN THE TREATMENT OF FUNCTIONAL DYSPESIA

Several pathogenic and symptomatic factors interact in functional dyspepsia. This disease may have functional and organic causes; the organic causes may be benign in its origin as peptic ulcer is; or malignant such as gastric cancer. The Rome II Committee defined functional dyspepsia as the presence of pain or epigastric upset that persists for more than 12 weeks during the last 12 months and is not explained after upper gastrointestinal endoscopic exploration. More recent Rome III consensus established that symptoms must be present during the last three months and consider two different dyspepsia groups 1) the postprandial distress syndrome and early satiety 2) the epigastric pain syndrome.

There is a positive association between dyspepsia and gastroesophageal reflux disease; particularly with non-erosive gastroesophageal reflux. HCl secretion control with proton pump inhibitors (PPI) is effective to heal erosions and for relieving symptoms of erosive esophagitis. On the other hand, prokinetic medication like levosulpiride stimulate gastric emptying and speed gastrointestinal transit, so favoring PPI reaching the intestines for better absorption through the intestinal barrier; levosulpiride, because of its antidopaminergic and serotonergic actions, has demonstrated to be more effective than cysapride and domperidone in several clinical trials.

**KEY WORDS:** Functional dyspepsia, Levosulpiride, Esomeprazole, Gastroesophageal reflux.

## Introducción

Actualmente en el mundo entero los trastornos funcionales gastrointestinales, tales como la dispepsia funcional y el síndrome de intestino irritable (SII) son problemas muy frecuentes, atendidos en un primer lugar por los médicos generales o médicos de atención primaria;<sup>1</sup> en un pequeño porcentaje, estos pacientes son referidos al médico especialista en vías digestivas. Cuando la sintomatología predominante se manifiesta por síntomas gastrointestinales superiores, la mayor parte del problema está relacionado con la dispepsia funcional.

En la mayoría de los casos, la dispepsia se considera una enfermedad en la cual la persistencia y la recurrencia de los síntomas pueden interferir con las actividades de la vida diaria y producir importante morbilidad. La dispepsia puede ser funcional u orgánica, siendo la más frecuente la funcional, es decir, aquella en la cual no se encuentra una causa orgánica.<sup>2</sup> Las causas orgánicas que pueden explicar los síntomas de dispepsia son muchas, y van desde una causa benigna, como la úlcera péptica hasta una maligna, como el cáncer gástrico.<sup>3</sup>

El término de dispepsia ha sido definido de manera diferente por los médicos, y los pacientes muchas veces no

saben definir con precisión cuál es el tipo de alteración que presentan, si es molestia, ardor o dolor. A pesar de numerosos intentos por grupos de consenso y comités para acordar una definición uniforme, los estudios clínicos continúan usando una terminología diferente, lo que hace problemática la interpretación de los datos. El comité de Roma II definió la dispepsia funcional como la presencia de dolor o molestia abdominal centrada en el epigastrio, y presente por al menos 12 semanas en los últimos 12 meses y que no hayan podido ser explicados por la exploración gastrointestinal superior. La definición más reciente de Roma III requiere que los síntomas estén presentes por los últimos 3 meses, habiéndose iniciado al menos 6 meses antes del diagnóstico.<sup>4-7</sup> También según Roma III, se dividió la dispepsia funcional en 2 grandes grupos: el síndrome de molestia o distrés postprandial (SDP), que incluye la llenura postprandial y la saciedad temprana, y el síndrome de dolor epigástrico (SDE), que incluye un dolor más constante y menos relacionado con la comida.

Existe una correlación entre la dispepsia y la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), particularmente entre la dispepsia funcional y el reflujo gastroesofágico no erosivo (NERD).<sup>9-12,14</sup> Quigley y Keohane<sup>8</sup> hablan de un síndrome de superposición dispepsia funcional-NERD. NERD es la forma más común de presentación de ERGE, afectando a un porcentaje del 70% de estos pacientes.<sup>8,9</sup> Por definición, incluye la presencia de síntomas típicos de ERGE en ausencia de una lesión endoscópica visible de la mucosa esofágica. Los pacientes con NERD no constituyen una población homogénea e incluyen no solamente pacientes cuyos síntomas están claramente relacionados con el ácido y otros que, a pesar de presentarse con el síntoma más clásico de ERGE como es la pirosis, no llegan a demostrar respuesta a la terapia supresora de ácido. Dada la bien reconocida superposición en sintomatología entre NERD y dispepsia funcional, uno se puede preguntar razonablemente “¿Dónde termina la ERGE sintomática y dónde comienza la dispepsia funcional?”. Habitualmente ERGE se ha enfocado como un espectro patológico, en el cual en un extremo, el más leve, se encuentra NERD, y en el otro extremo, el de mayor severidad, se ubica el ERGE complicado (erosión esofágica, estrechez esofágica y esófago de Barrett), sugiriendo que la enfermedad del paciente podría progresar de un extremo al otro en el tiempo.<sup>13</sup> Los datos actuales indican que NERD debe ser enfocado como una entidad única, más que como parte del espectro de ERGE, y que en el tiempo sólo unos pocos pacientes con NERD desarrollarán las complicaciones relacionadas con ERGE. Los pacientes con NERD son un grupo muy heterogéneo de pacientes con diferentes etiologías para sus síntomas de acidez, incluyendo eventos motores, reflujo de contenido gástrico ácido o no ácido, cambios mínimos en el pH intraesofágico, hipersensibilidad de la mucosa y anormalidades

emocionales o psicológicas. La hipersensibilidad visceral tiene un gran papel en la dispepsia funcional y en NERD, hasta en un 30-40% de los casos. La dismotilidad igualmente se manifiesta en ambas patologías.<sup>14</sup> En el grupo de NERD, aquellos pacientes que no presentan episodios de reflujo ácido o no ácido al monitoreo de pH por impedancia de 24 horas son lo que constituyen el subgrupo de “acidez funcional”.<sup>10</sup> Este subgrupo definitivamente debe ser incluido en la población global de trastornos funcionales gastrointestinales, y ya no considerarse como pacientes de ERGE. Esta separación evitaría el tener que someter a estos pacientes a investigaciones extensas y aún a intervenciones quirúrgicas inefectivas.

Independientemente de las definiciones usadas, tanto la dispepsia funcional como el NERD están interrelacionados y son condiciones que se encuentran frecuentemente en la comunidad y tienen un impacto sobre la calidad de vida equivalente al ERGE complicado y por lo tanto ameritan tratamiento e investigaciones apropiadas, siendo su impacto socioeconómico y de costos muy elevados.<sup>8</sup>

Los pacientes con NERD han sido sub-clasificados en 3 tipos sobre la base de los resultados del estudio de pH de 24 h. El tipo 1 de NERD consiste de pacientes con una endoscopia normal pero que demuestran un tiempo anormal de exposición ácida, similar a los pacientes con esofagitis erosiva. El tipo 2 comprende aquellos pacientes con un tiempo normal de exposición ácida pero en los cuales los síntomas y eventos de reflujo están correlacionados significativamente sugiriendo hipersensibilidad al ácido; este grupo se conoce como el “esófago sensible”. El tipo 3 de NERD incluye aquellos pacientes con síntomas típicos de reflujo pero con estudio normal de pH y en los cuales no hay correlación entre los síntomas y la exposición ácida; este grupo se conoce como “pirosis funcional”. Aunque la terminología continúa evolucionando, ciertamente existe una superposición entre el segundo y tercer grupo de NERD y la dispepsia funcional. En un estudio realizado en Corea,<sup>9</sup> se estudió un total de 2.388 sujetos (55,9% masculinos, edad promedio 43,2 años) sometidos a endoscopia superior. En este estudio se encontró una elevada superposición de dispepsia funcional con NERD.

Podemos concluir que la definición de dispepsia funcional no excluye un número importante de pacientes que tienen pirosis funcional o enfermedad no erosiva por reflujo. Este amplio grupo de pacientes amerita tratamientos diversos, entre los cuales los más estudiados son los inhibidores de bomba de protones (IBP) y los procinéticos.

### **¿Cómo tratar este amplio grupo de pacientes?**

Algunos estudios reportan que hasta el 50% de los pacientes con NERD tienen síntomas de dismotilidad / dispepsia.<sup>8</sup> Alteraciones en la motilidad gastrointestinal, así como el retardo en el vaciamiento gástrico también han

sido descritas en pacientes con NERD y con dispepsia funcional, y pueden explicar la relativa ineficiencia de la terapia con inhibidores de bomba en algunos pacientes. La superposición entre ERGE y dispepsia funcional sin duda influye sobre la respuesta a los IBP dado que los "pacientes de superposición" que mejor responderán a los IBP son los pacientes con dispepsia funcional y pirosis.<sup>8</sup>

En la práctica ¿Se debería investigar a todos los pacientes que se presentan con pirosis y dispepsia, mediante endoscopia, la cual es invasiva y consume tiempo, o sería adecuado un ensayo con agentes supresores de ácido? Estudios diversos señalan que no se ha demostrado el costo-efectividad de investigar a fondo todos los tipos de dispepsia.

La terapia de supresión del ácido con inhibidores de bomba de protones es altamente efectiva para curar las erosiones y controlar los síntomas en los pacientes con esofagitis erosiva. En los pacientes con NERD la resolución de los síntomas de pirosis con inhibidores de bomba de protones es mayor que con placebo o antagonistas H<sub>2</sub>, pero no tan consistente o manifiesta como los resultados observados en pacientes con esofagitis erosiva (EE).<sup>13</sup> En este grupo de pacientes es posible que la combinación de inhibidores de bomba de protones con procinéticos tenga una mayor efectividad que cualquiera de los agentes por separado, como lo señalan Miyamoto et al<sup>15</sup>; estos autores estudiaron 467 pacientes con ERGE (NERD 349, 74,7%; EE 118, 25,3%; 47,4 ± 16,7 años de edad) con síntomas de reflujo, como la pirosis. Administraron IBP por 2 semanas y los controlaron con un cuestionario de síntomas desarrollado en Japón, el FSSG (Escala de Frecuencia para Síntomas ERGE), que comprende 12 preguntas que cubren no solamente síntomas ácidos sino también síntomas dispépticos (dismotilidad). Observaron que los pacientes que tenían menor edad, constipación, una puntuación total mayor de síntomas, puntuación mayor de síntomas dispépticos, saciedad y flatulencia fueron los que demostraron falta de respuesta a IBP, y hubo una mejor respuesta luego de la adición de procinéticos ( $p < 0,0001$ ). Los autores señalan que desde el punto de vista económico resulta más favorable la adición de un procinético a la dosis estándar de IBP, que incrementar al doble la dosis del IBP.

Se sabe que los IBP administrados por vía oral son inestables en el medio ácido del estómago. La retención de los IBP en la luz gástrica por un largo período de tiempo puede desmejorar su efecto de supresión ácida. Los procinéticos, al acelerar el vaciamiento gástrico y tránsito, pueden favorecer la llegada de los IBP al intestino y su absorción.

Los procinéticos son fármacos que actúan por mecanismos diversos para favorecer el tránsito a nivel del sistema gastrointestinal. Ayudan a corregir las alteraciones del aclaramiento esofágico, la hipotonía del EEI,

y el retraso del vaciamiento gástrico. Pueden actuar por estimulación directa del músculo, por liberación de agonistas que favorecen la motilidad, o por el antagonismo de neurotransmisores que la inhiben. Estos fármacos no deben interferir con los canales de potasio, por cuanto este hecho pudiera estar relacionado con la prolongación del intervalo QT y la producción de arritmias severas.<sup>16</sup> Si bien la clasificación siguiente no es completa, los fármacos más conocidos que pueden actuar como procinéticos se pueden clasificar en los siguientes 3 grupos:

1. Colinérgicos (antimuscarínicos o anticolinesterasas, como el betanecol, neostigmina o fisostigmina), considerados como fármacos históricos, pero ya reemplazados por sustitutos más favorables.
2. Antidopaminérgicos: metoclopramida, domperidona, levosulpiride.
3. Serotonérgicos: agonistas excitatorios 5HT<sub>4</sub>, antagonistas 5HT<sub>3</sub>: mosapride, cisapride, cinitapride, tegaserod, levosulpiride, ondansetron, granisetron.

El levosulpiride tiene acción antidopaminérgica y serotonérgica, y ha demostrado ser más efectivo que cisapride y domperidona en varios estudios clínicos, con muy poca incidencia de efectos secundarios.<sup>17,18</sup>

El esomeprazol es un enantiómero del omeprazol (S-omeprazol). Es más potente que omeprazol para inhibir la secreción gástrica y produce un aumento más rápido del pH, manteniéndolo durante más tiempo por encima de.

4. Actúa bloqueando la ATPasa-H<sup>+</sup>/Na<sup>+</sup> de la membrana de las células parietales gástricas. Se absorbe rápidamente en intestino delgado y en el hígado se transforma por acción de las isoformas del citocromo P450 CYP2C19 y, en menor grado CYP3A4, que actúan de forma distinta a como lo hacen con omeprazol lo que da lugar a una biodisponibilidad mayor de esomeprazol y una mayor área bajo la curva de la concentración plasmática.<sup>19</sup>

Por las razones mencionadas, consideramos que ante el gran número de pacientes que se ubican en ese grupo de patologías mal definidas que incluyen trastornos gastroesofágicos, entre los cuales se cuenta la dispepsia funcional y la enfermedad no erosiva por reflujo, la combinación de un IBP, específicamente el esomeprazol, y un procinético, específicamente levosulpiride, sería un enfoque terapéutico sumamente útil. Ambos fármacos constituyen ejemplos de los mejores en su clase respectiva (IBP y procinéticos). El tratamiento combinado redundaría en mejor cumplimiento de la terapia, incremento en la tasa de pacientes que responderán a la terapia y posibilidad de mejor biodisponibilidad del IBP, al disminuir el tránsito gástrico.

## Referencias

1. Pinzón FC, Ospina NJ. Dispepsia: Un Real Desafío Diagnóstico. *Revista Ciencias de la Salud* 2008;6:50-70.

2. Santoyo-Valenzuela y col. Dispepsia funcional. No todos los caminos parecen llevar a Rome. *Rev Gastroenterol Mex* 2009;74:281.
3. Fermín Mearin. ¿Qué es la dispepsia, la dispepsia orgánica y la dispepsia funcional? *Acta Gastroenterol Latinoam* 2007;37:178-182.
4. Lin Chang MD. From Rome to Los Angeles – The Rome III Criteria for the Functional GI Disorders. From *Medscape Gastroenterology*. Posted: 05/30/2006; Updated: 06/20/2006
5. Valdivia Roldán M. Dispepsia, Actualización de conceptos – Criterios Roma III. *Sociedad de Gastroenterología del Perú – Suplemento Especial*
6. Hernando-Harder A, Franke A, Singer M, Harder H. Dispepsia funcional. Nuevos conocimientos en la fisiopatogenia con implicaciones terapéuticas. *Medicina (Buenos Aires)* 2007;67:379-388.
7. Alvarado B J. Sensibilidad visceral y dispepsia funcional ¿o mucho más que eso? *Rev Col Gastroenterol* 2010;25:316-320.
8. Quigley E, Keohane J. Dyspepsia. *Curr Opin Gastroenterol*. 2008;24:692-697.
9. Young Wook Noh, Hye-Kyung Jung, Seong-Eun Kim, Sung-Ae Jung. Overlap of Erosive and Non-erosive Reflux Diseases With Functional Gastrointestinal Disorders According to Rome III Criteria. *J Neurogastroenterol Motil* 2010;16:148-156.
10. Savarino E, Pohl D, Zentilin P, Dulbecco P, Sammito G, Sconfienza L et al. Functional heartburn has more in common with functional dyspepsia than with non-erosive reflux disease. *Gut* 2009;58:1185-1191.
11. Carmona S R, Solana SS. La prevalencia de los diferentes grupos que integran la enfermedad por reflujo con endoscopia negativa. *Rev Gastroenterol Mex* 2005;70:6-13
12. Suárez M E, Pérez y López N, Cedillo L I, Hernández R C, Raña Garibay R R, López O J, Cárdenas L E. Frecuencia de las diferentes variantes de la enfermedad no erosiva por reflujo gastroesofágico. *Rev Med Hosp Gen Mex* 2006;69:12-16.
13. Tack J, Fass R. Review article: approaches to endoscopic-negative reflux disease: part of the GERD spectrum or a unique acid-related disorder? *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19 (Suppl 1): 28-34.
14. Simadibrata M. Dyspepsia and Gastroesophageal Reflux Disease (GERD): Is There Any Correlation? *Acta Med Indones* 2009;41:222-227.
15. Miyamoto M, Noriaki M, Haruma K, Efficacy of the Addition of Prokinetics for Proton Pump Inhibitor (PPI) Resistant Non-erosive Reflux Disease (NERD) Patients; Significance of Frequency Scale for the Symptom of GERD (FSSG) on Decision of Treatment Strategy. *Inter Med* 2010;49:1469-1476.
16. Soriano A C. Procinéticos: Pasado, Presente y Futuro. *Avances en Gastroenterología y Hepatología* 2010. Ed.:
- AlejandroBusalleu Rivero, Alberto Ramírez Ramos, Martín Tagle Arróspide; *Universidad Peruana Cayetano Heredia*
17. Lozano R, Peralta C MG, Montealegre A, de León L, Ortiz V J, Lee Esteban HO. Effectiveness and safety of levosulpiride in the treatment of dysmotility-like functional dyspepsia. *Ther Clin Risk Management* 2007;3:149-155.
18. González JC. Levosulpiride y domperidona en el tratamiento de la dispepsia funcional: Estudio comparativo. *Rev Fac Med* 2007;30(2):146-150.
19. Tamargo JM. Farmacología del esomeprazol. *Emergencias* 2005;17:S59-S66.