

# Abordaje de la dispepsia

TRATAMIENTO

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA *pág. 149*

ABORDAJE *pág. 155*

FISIOPATOLOGÍA *pág. 162*

AGUSTÍN BALBOA

Instituto de Trastornos Funcionales y Motores Digestivos. Servicio de Aparato Digestivo. Centro Médico Teknon. Barcelona. España.

## Tratamiento de la dispepsia funcional

La dispepsia funcional es un síndrome heterogéneo con diferentes posibilidades patogénicas, por lo que es improbable que un único tratamiento beneficie a todos los pacientes. El objetivo obvio del tratamiento es aliviar los síntomas y mejorar la calidad de vida del paciente, pero intenta sustentarse en los posibles mecanismos fisiopatológicos que la producen (fig. 1). Revisaremos cuáles son las principales opciones terapéuticas de las que disponemos con las que poder, posteriormente, plantear un algoritmo terapéutico basado en la experiencia y en los datos publicados en la literatura médica.

go, sabemos que ciertas medidas lógicas pueden ser útiles, como evitar estimulantes (café) o irritantes gástricos (tabaco, alcohol, antiinflamatorios), aconsejar comidas más frecuentes y en menor cantidad (lo que favorece el vaciamiento gástrico), o evitar el consumo de grasas que sabemos que enlentecen el vaciamiento gástrico y aumentan la sensibilidad gastroduodenal<sup>2</sup>. Un dato curioso es que hay estudios que muestran como el tratamiento prolongado con pimienta roja permite controlar los síntomas en pacientes con dispepsia funcional, aparentemente por desensibilización de las fibras nerviosas sensibles a la capsaicina<sup>3</sup>. Es un tratamiento efectivo, pero probablemente difícil de aplicar y explicar a los pacientes.

### Medidas higiénico-dietéticas

Los estudios que han valorado el efecto de factores como los hábitos dietéticos o tóxicos (café, tabaco o alcohol) son contradictorios<sup>1</sup>, por lo que no podemos basarnos en la evidencia para aconsejar una u otra medida. Sin embar-

### Antiácidos y antisecretores

A pesar de que los pacientes con dispepsia funcional no tienen hiperacidez gástrica, sí

#### Puntos clave

La dispepsia funcional es un trastorno con múltiples factores fisiopatológicos, por lo que no existe un único tratamiento para todos los pacientes.

El tratamiento con antisecretores ha demostrado ser eficaz en los pacientes con dispepsia funcional, especialmente en aquéllos con dispepsia de tipo pseudoulceroso.

El tratamiento con procinéticos puede ser útil en los pacientes con dispepsia funcional de tipo dismotilidad.

La erradicación del *Helicobacter pylori* no ha demostrado ser eficaz en los pacientes con dispepsia funcional, aunque un subgrupo de estos pacientes puede verse beneficiado con el tratamiento.

Los antidepresivos y los tratamientos psicológicos pueden ser de ayuda en pacientes que no responden a los tratamientos anteriores.

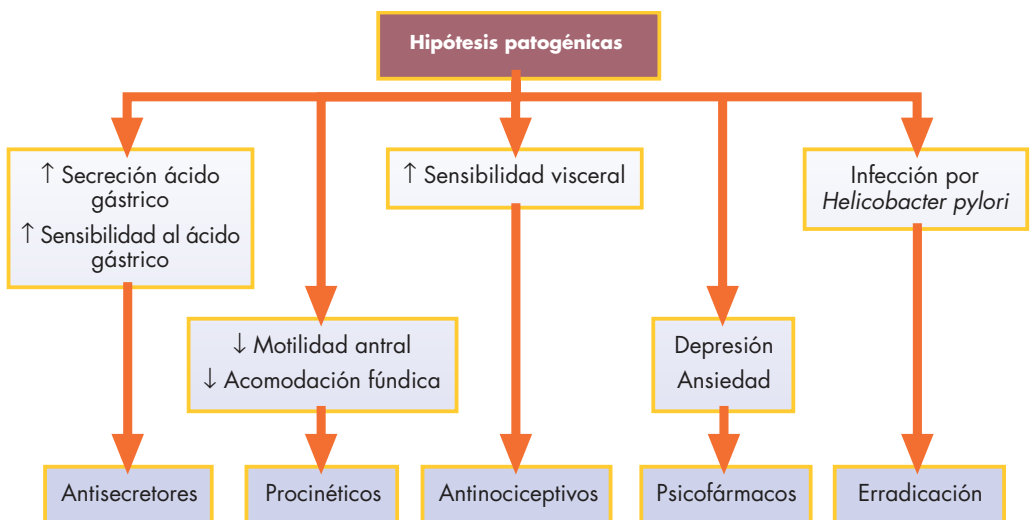


Figura 1. Opciones terapéuticas que plantean a partir de las distintas teorías fisiopatológicas en la dispepsia funcional.

que se ha podido demostrar que son más sensibles al ácido<sup>4</sup> y que, por tanto, su supresión puede ser útil en el tratamiento. Así, en un metaanálisis de la literatura médica, se concluyó que los antiácidos o sucralfato no demostraron ser superiores a placebo en el control de los síntomas, mientras que los antagonistas de los receptores H<sub>2</sub> de la histamina y los inhibidores de la bomba de protones sí fueron más efectivos que el placebo<sup>5</sup>. Ahondando más en este tema, una reciente revisión sistemática que valoró el papel de los inhibidores de la bomba de protones en la dispepsia funcional, concluyó que, realmente, los inhibidores de la bomba de protones eran más eficaces que el placebo<sup>6</sup>. Esta eficacia no es igual cuando se analizan por separado los distintos subtipos de dispepsia funcional, de forma que mientras que en los pacientes con dispepsia funcional de tipo pseudoulceroso la eficacia de los antisecretores es máxima, en los pacientes con dispepsia funcional de tipo dismotilidad no se observa que los antisecretores sean mejores que el placebo<sup>7</sup>.

## Procinéticos

La detección de alteraciones motoras en algunos pacientes con dispepsia funcional<sup>4</sup> ha justificado la utilización de fármacos procinéticos en esta enfermedad, pese a que no siempre la mejoría sintomática se acompaña de mejoría en las alteraciones motoras. Los mecanismos por los que actúan los distintos procinéticos son diversos (tabla 1), pero todos ellos mejoran de una u otra manera la motilidad gastroduodenal. Los estudios más frecuentes han sido los realizados con cisaprida y, en menor medida, con domperidona. La revisión por metaanálisis de estos estudios parece indicar que son más efectivos que el placebo, especialmente en pacientes

con dispepsia de tipo dismotilidad, aunque las distintas revisiones coinciden en que son estudios muy heterogéneos con problemas metodológicos importantes<sup>4,5,8,9</sup>. En cualquier caso, las importantes restricciones al uso de cisaprida, debido a sus efectos sobre el ritmo cardíaco<sup>10</sup>, hacen que, a efectos prácticos, debamos olvidarnos de su aplicabilidad en los pacientes con dispepsia funcional, reservándola para los casos en los que se pueda demostrar una gastroparesia. Por otra parte, existen muy pocos estudios con metoclopramida, cleboprida o cinitaprida. Finalmente, la levosulpirida ha demostrado ser superior a placebo<sup>11</sup> y al menos igual de eficaz que la cisaprida<sup>12</sup> en el control de los síntomas dispépsicos, con la ventaja de que carece de efectos cardiovasculares, aunque en algunos casos puede asociarse a hiperprolactinemia, que puede cursar con alteraciones menstruales, turgencia mamaria e incluso galactorrea que remiten con la retirada del fármaco.

## Psicofármacos y terapia psicológica

Los antidepresivos tricíclicos se han utilizado con éxito en la dispepsia funcional<sup>13</sup>. Las dosis necesarias son inferiores a las utilizadas como terapia antidepresiva. No hay mucha evidencia de su eficacia, por lo que deben ser tenidos en cuenta en los casos en que fracasen otras opciones terapéuticas. La eficacia de las terapias psicológicas ha sido revisada en un metaanálisis en el que se concluye que, aunque parecen ser eficaces, la calidad de los estudios analizados no permite obtener conclusiones definitivas<sup>14</sup>. Concretamente, tanto la psicoterapia<sup>15</sup> como la hipnoterapia han demostrado su eficacia, que, en este último caso, incluso se mantiene a largo plazo<sup>16</sup>.

**Tabla 1.** Mecanismo de acción de los fármacos procinéticos

Fármaco	Antagonista D <sub>2</sub>	Antagonista 5-HT <sub>4</sub>	Agonista 5-HT <sub>4</sub>	Agonista motilina
Cisaprida	-	+	+++	+
Metoclopramida	+++	+	+	-
Cleboprida	+++	-	-	-
Domperidona	+++	-	-	-
Cinitaprida	++	-	++	-
Levosulpirida	+++	±	+	-

### Lectura rápida



No existe ningún tratamiento específico para la dispepsia funcional. El tratamiento variará dependiendo de cuál creamos que es el factor fisiopatológico más importante en cada paciente en concreto.

Las medidas higiénico-dietéticas son recomendables, aunque no existan estudios que demuestren fehacientemente su eficacia.

Los antisecretores han demostrado ser útiles en los pacientes con dispepsia funcional, de forma que son más eficaces que el placebo. Su eficacia es especialmente evidente en los pacientes en los que predominan los síntomas de dispepsia de tipo pseudoulceroso.

En los pacientes con dispepsia de tipo dismotilidad los antisecretores no son eficaces y, por ello, deben tratarse con procinéticos.



## Lectura rápida



Los antidepresivos tricíclicos pueden ser útiles en algunos pacientes con dispepsia funcional. Su efecto terapéutico se logra a dosis mucho más bajas que las empleadas en terapia antidepresiva.

La eficacia de la erradicación del *H. pylori* en el control de los síntomas de pacientes con dispepsia funcional no está establecida, de forma que de la revisión de los artículos publicados se puede concluir que el beneficio es marginal y que se obtiene en un grupo reducido de pacientes.

Existen numerosos fármacos en desarrollo que en un próximo futuro nos permitirán controlar mejor los síntomas de los pacientes con dispepsia funcional. Estos fármacos modularán, fundamentalmente, la sensibilidad visceral y mejorarán algunas de las alteraciones motoras detectadas en pacientes con dispepsia funcional.

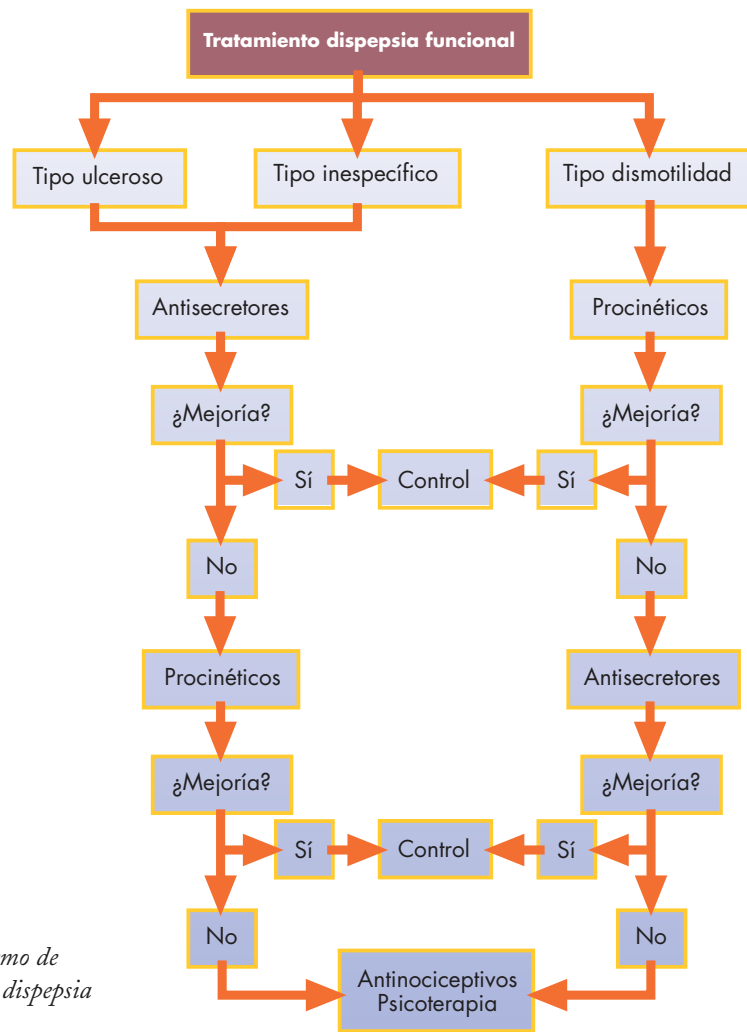


Figura 2. Algoritmo de tratamiento de la dispepsia funcional.

## Erradicación de *Helicobacter pylori*

La hipótesis de que la inflamación producida por *Helicobacter pylori* podría causar parte de los síntomas de la dispepsia funcional es tentadora y, de hecho, se han publicado numerosos estudios que valoran el efecto de la erradicación en estos pacientes. La conclusión de una revisión metaanalítica fue que el beneficio obtenido con el tratamiento erradicador era muy escaso, de forma que calculaban que para mejorar a un paciente con dispepsia funcional era preciso erradicar el *Helicobacter pylori* en otros 15 pacientes<sup>17</sup>.

## Nuevos fármacos en el tratamiento de la dispepsia funcional

Desde hace tiempo se conoce que uno de los factores causales de la dispepsia funcional es

la hipersensibilidad visceral. Hace unos años se hicieron estudios en distintos trastornos funcionales digestivos con un fármaco antinociceptivo, la fedotocina (agonista opiode periférico de los receptores  $\kappa$ ), que demostró su eficacia en pacientes con dispepsia funcional<sup>18</sup>, aunque nunca ha llegado a comercializarse. La asimadolina es un antagonista opiode  $\kappa$  sobre el que se están realizando estudios y que ha demostrado ser capaz de disminuir la sensación de plenitud posprandial<sup>19</sup> y del que todavía no se conoce cuál será su papel en el tratamiento de la dispepsia funcional.

Otros fármacos con efecto antinociceptivo y que están siendo evaluados son los análogos sintéticos de la somatostatina, como la octreotida<sup>4</sup>, los antagonistas de la colecistoquinina como la dexloxiglumida<sup>4</sup>, o agonistas parciales 5-HT<sub>4</sub> como el tegaserod, que además tiene un efecto procinético<sup>20</sup>.

Por otra parte, sabemos que en bastantes pacientes con dispepsia funcional existe una disminución de la relajación del fondo gástrico durante la ingesta, y que ésta se correlaciona

con la saciedad precoz, lo que ha llevado a investigar fármacos que aumenten la relajación gástrica, como pueden ser el sumatriptán, la clonidina, o la paroxetina<sup>4</sup>.

## Manejo terapéutico de los pacientes con dispepsia funcional

El espectro clínico de la dispepsia funcional es muy amplio y, aunque a efectos de diagnóstico parece sencillo establecer el subtipo de dispepsia que presenta el paciente, no siempre es fácil, y en la inmensa mayoría encontraremos en un mismo paciente síntomas de dispepsia pseudoulcerosa y de dispepsia tipo dismotilidad. En cualquier caso, la explicación adecuada al paciente, tranquilizándole en cuanto al pronóstico, estableciendo así una adecuada relación médico-paciente, es muy importante desde el punto de vista del tratamiento<sup>21</sup> y, en ocasiones, resulta ya suficiente para que el paciente asuma sus molestias y dejen de preocuparle. A todo ello hay que añadir el efecto placebo que supone la propia relación médico-paciente y que sabemos que es fundamental en los pacientes con dispepsia funcional<sup>22</sup>.

El tratamiento médico se iniciará con las medidas higiénico-dietéticas que ya comentamos y administraremos el tratamiento farmacológico según el algoritmo terapéutico que planteamos (fig. 2)<sup>23</sup>: en la mayoría de casos, a excepción de aquellos que se presenten con dispepsia de tipo dismotilidad, puede iniciarse un tratamiento con inhibidores de la secreción ácida gástrica (inhibidores de la bomba de protones o antagonistas de los receptores H<sub>2</sub> de la histamina). En los pacientes con dispepsia de tipo dismotilidad se comenzará con fármacos procinéticos (domperidona, metoclopramida, cleboprida, cinitaprida o levosulpirida). Si no se observa mejoría a las 4-6 semanas, se optará por la terapia alternativa. En caso de fracaso, y a la espera de mejores fármacos que disminuyan la sensibilidad visceral, puede optarse por la administración de fármacos antidepressivos a dosis bajas (por su efecto antinociceptivo). Llegados a este punto, es necesario plantear la posibilidad de terapia psicológica y, en los pacientes en los que conozcamos el dato, también se puede plantear el tratamiento de erradicación del *Helicobacter pylori*, asumiendo que su eficacia es marginal y que, en cualquier caso, se obtiene a largo plazo.

## Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Ensayo clínico controlado

■ Metaanálisis

1. ●● Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica sobre dispepsia. Manejo del paciente con dispepsia. Guía de práctica clínica. Barcelona: Asociación Española de Gastroenterología, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericano; 2003.
2. Bjornsson E, Sjöberg J, Ringstrom G, et al. Effects of duodenal lipids on gastric sensitivity and relaxation in patients with ulcer-like and dysmotility-like dyspepsia. *Digestion*. 2003;67:209-17.
3. Bortolotti M, Coccia G, Grossi G, Miglioli M. The treatment of functional dyspepsia with red pepper. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16:1075-82.
4. ●● Tack J, Bisschops R, Sarnelli G. Pathophysiology and treatment of functional dyspepsia. *Gastroenterology*. 2004;127:1239-55.
5. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, Delaney B, Innes M, Forman D. Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia (Cochrane Database Syst Rev. 2004;18:CD001960).
6. ● Moayyedi P, Delaney BC, Vakil N, Forman D, Talley NJ. The efficacy of proton pump inhibitors in nonulcer dyspepsia: a systematic review and economic analysis. *Gastroenterology*. 2004;127:1329-37.
7. Talley NJ, Lauritsen K. The potential role of acid suppression in functional dyspepsia: the BOND, OPERA, PILOT, and ENCORE studies. *Gut*. 2002;50 Suppl 4:iv36-41.
8. Bytzer P. H2 receptor antagonists and prokinetics in dyspepsia: a critical review. *Gut*. 2002;50 Suppl 4:iv58-62.
9. Veldhuyzen van Zanten SJ, Jones MJ, Verlinden M, Talley NJ. Efficacy of cisapride and domperidone in functional (non-ulcer) dyspepsia: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:689-96.
10. Wysowski DK, Corken A, Gallo-Torres H, Talarico L, Rodríguez EM. Postmarketing reports of QT prolongation and ventricular arrhythmia in association with cisapride and Food and Drug Administration regulatory actions. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:1698-703.
11. Corazza GR, Biagi F, Albano O, et al. Levosulpiride in functional dyspepsia: a multicentric, double-blind, controlled trial. *Ital J Gastroenterol*. 1996;28:317-23.
12. Mearin F, Rodrigo L, Pérez-Mota A, et al. Efficacy of levosulpiride in the treatment of dysmotility-like functional dyspepsia: randomised double-blind comparison with cisapride. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2004;2:301-8.
13. Mertz H, Fass R, Kodner A, et al. Effect of amitriptyline on symptoms, sleep, and visceral perception in patients with functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol*. 1998;93:160-5.
14. Soo S, Moayyedi P, Deeks J, et al. Psychological interventions for non-ulcer dyspepsia (Cochrane Review). Chichester: John Wiley & Sons; 2004.
15. Hamilton J, Guthrie E, Creed F, et al. A randomized controlled trial of psychotherapy in patients with chronic functional dyspepsia. *Gastroenterology*. 2000;119:661-9.
16. Calvert EL, Houghton LA, Cooper P, Morris J, Whorwell PJ. Long-term improvement in functional dyspepsia using hypnotherapy. *Gastroenterology*. 2002;123:1778-85.
17. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* for non-ulcer dyspepsia (Cochrane Review). Chichester: John Wiley & Sons; 2004.
18. Read NW, Abitbol JL, Bardhan KD, Whorwell PJ, Fraitag B. Efficacy and safety of the peripheral kappa agonist fedotazine versus placebo in the treatment of functional dyspepsia. *Gut*. 1997;41:664-8.
19. Delgado-Aros S, Chial HJ, Cremonini F, et al. Effects of asimadoline, a kappa-opioid agonist, on satiation and postprandial symptoms in health. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18:507-14.
20. Tack J, Vos R, Bisschops R, et al. Effect of Tegaserod, a 5-HT4 receptor agonist, on sensory and motor function of the proximal stomach in functional dyspepsia. *Gastroenterology*. 2005;128 Suppl 2: A-94.
21. Palsson OS, Levy RL, Von Korff M, et al. Education and reassurance affects satisfaction with care, health care utilization and clinical outcomes among new functional bowel disorder (FBD) patients. *Gastroenterology*. 2005;128 Suppl 2: A-66.
22. Mearin F, Balboa A, Zárate N, Cucala M, Malagelada J-R. Placebo in functional dyspepsia: symptomatic, gastrointestinal motor, and gastric sensorial responses. *Am J Gastroenterol*. 1999;94:116-25.
23. Balboa A, Perelló A, Mearin F. Protocolo de actuación en la dispepsia funcional. *Medicine*. 2004;9:127-30.

## Bibliografía recomendada

Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica sobre dispepsia. Manejo del paciente con dispepsia. Guía de práctica clínica. Barcelona: Asociación Española de Gastroenterología, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericano; 2003.

*El trabajo conjunto de un grupo de expertos nacionales ha permitido desarrollar las guías de práctica clínica. Entre ellas, ésta de dispepsia funcional ofrece al lector los resultados de una extensa revisión de la literatura médica, filtrada a través de la medicina basada en la evidencia, con lo que nos dan conclusiones muy útiles.*

Tack J, Bisschops R, Sarnelli G. Pathophysiology and treatment of functional dyspepsia. *Gastroenterology*. 2004;127:1239-55.

*Excelente y reciente revisión sobre los conceptos más recientes de la fisiopatología y el tratamiento de la dispepsia funcional, realizada por uno de los grupos que más ha trabajado en estos aspectos de los trastornos funcionales digestivos.*

Moayyedi P, Delaney BC, Vakil N, Forman D, Talley NJ. The efficacy of proton pump inhibitors in nonulcer dyspepsia: a systematic review and economic analysis. *Gastroenterology*. 2004;127:1329-37.

*Exhaustiva y también reciente revisión del papel de los inhibidores de la bomba de protones en el tratamiento de la dispepsia funcional, realizada por un grupo de expertos, entre los que se encuentra gente muy ligada a la Organización Cochrane (de hecho Moayyedi firma como primer o segundo autor en varias revisiones de la Cochrane Library). No sólo evalúan el efecto de los inhibidores de la bomba de protones frente a placebo, sino que también lo comparan con los antagonistas de los receptores H<sub>2</sub> de la histamina, y también evalúan el efecto de distintas dosis de inhibidores de la bomba de protones.*