

Editorial

Opciones terapéuticas de la dispepsia funcional en 2018.

Treatment options for functional dyspepsia in 2018

Juan J. Sebastián Domingo
Consulta de Trastornos Funcionales Digestivos
Servicio de Aparato Digestivo
Hospital Royo Villanova
Zaragoza

Dirección para correspondencia:

Dr. Juan J. Sebastián Domingo
Servicio de Aparato Digestivo
Hospital Royo Villanova
Avda. San Gregorio s.n.
50015 – Zaragoza

La dispepsia funcional (DF), siguiendo los criterios Roma IV de los Trastornos Funcionales Digestivos (TFD) se caracteriza por uno o más de los siguientes síntomas: plenitud postprandial, saciedad temprana y dolor o quemazón epigástricos, sin evidencia de ninguna enfermedad estructural que pudiera justificar los síntomas, tras una evaluación clínica rutinaria. Los criterios diagnósticos de la misma son uno o más de los siguientes: 1. a) plenitud postprandial molesta; b) saciedad temprana molesta; c) dolor epigástrico molesto; d) ardor epigástrico molesto. 2. No hay evidencia de enfermedad estructural (habitualmente se realiza una endoscopia oral) que podría explicar los síntomas. Y dichos criterios deben cumplirse durante los últimos 3 meses, y los síntomas deben haber comenzado al menos 6 meses antes del diagnóstico (1).

En los últimos años, se han publicado algunos artículos de revisión del tratamiento de la misma (2-5), pero ninguna revisión de las *revisiones sistemáticas* (RS) y *meta-análisis* (MA) más recientes sobre el tema. En esta *Editorial* se comentan los principales resultados de este tipo de evidencias, todas ellas con un Grado de Recomendación A, que se han publicado en los últimos 5 años.

Los grupos terapéuticos genéricos en el tratamiento de la DF en las RS sobre el tema han sido los *inhibidores de la bomba de protones* (IBP), la *terapia erradicadora de Helicobacter pylori*, los *procinéticos*, los *psicótrópos*, la *acupuntura* y otras *medicinas complementarias*.

Respecto a los **IBP**, solamente se ha recuperado una RS de la Colaboración Cochrane, realizada en 2017. En la misma, se identificaron 23 ECA de 22 artículos (con 8749 participantes) que estudiaban el efecto de los IBP versus placebo, antihistamínicos H₂ o procinéticos en la mejoría de los síntomas globales de dispepsia y la calidad de vida en pacientes con DF.

Los IBP demostraron ser más efectivos que el placebo para el tratamiento de la DF (el 30% de los pacientes que los utilizaba estaban asintomáticos vs 25% en el grupo placebo), independientemente de la dosis o duración del tratamiento. Estos fármacos son, probablemente, también más eficaces, aunque de forma ligera, que los antiH₂ y los procinéticos. Sin embargo, los IBP no fueron más efectivos que el placebo para mejorar la calidad de vida de los pacientes y en dosis bajas tuvieron una eficacia similar a la dosis estándar (6). Los criterios utilizados para definir la DF fueron Roma III, aunque en el momento de realizar la RS ya se habían publicado los Roma IV.

Terapia erradicadora de *H. pylori*. Se han recuperado dos MA que valoran la eficacia de la erradicación de la infección por *H. pylori* en el tratamiento de la DF (7,8).

El primero de ellos es un MA de 14 ECA con un total de 2993 pacientes (1490 en el grupo de tratamiento y 1503 en el grupo control) en un período de seguimiento de 12 meses. En 4 de los estudios incluidos se demostró una mejoría significativa de los síntomas dispépticos en el grupo de tratamiento (605/1490; 40,6% de respuesta), comparado con el grupo control (511/1503; 34,2%). El número necesario a tratar fue 15. El OR agrupado fue 1,38 (IC 95% : 1.18-1.62, P<0.0001), lo que indica que los pacientes que recibieron terapia de erradicación de *H. pylori* tenían una probabilidad

más alta de alivio de los síntomas en comparación con pacientes no erradicados, pero a largo plazo (7).

La segunda, una RS de 25 ECA con un total de 5555 pacientes con DF, demostró que el tratamiento de erradicación del *H. pylori* mejoró los síntomas dispépticos durante el seguimiento a largo plazo, en ≥ 1 año (RR = 1,24; IC 95% : 1.12-1.37, $P < 0.0001$) en concreto en un 40% de los pacientes, frente al 32% en el grupo control, pero no durante el seguimiento a corto plazo, antes de transcurrir un año. Sin embargo, la erradicación no mejoraba la calidad de vida de los pacientes e, incluso, podía ocasionar eventos adversos. Por todo ello, la RS concluye que este tipo de tratamiento de la DF requiere de una evaluación individual, en cada paciente en particular, consensuando con el propio paciente su tratamiento (8). En cualquier caso, los síntomas no mejoran de forma inmediata, sino en el largo plazo, lo que hay que tener muy en cuenta y explicar a los pacientes.

Procinéticos. En un reciente MA coreano (9), se analizaron 25 ECA que incluyeron 4473 pacientes con DF y que fueron tratados con seis tipos diferentes de procinéticos o placebo. Si bien no hubo diferencias significativas entre los diferentes procinéticos, la metoclopramida y domperidona mostraron las mejores eficacias en el control sintomático de los pacientes, en comparación con trimebutina, mosaprida, itoprida y acotiamida (estos cuatro últimos no aprobados en nuestro país). Sin embargo, los efectos secundarios a largo plazo de metoclopramida (efectos extrapiramidales) y domperidona (hiperprolactinemia, galactorrea, diarrea), los hacen recomendables solamente en cortos períodos de tiempo, reservándose la trimebutina y la mosaprida para tratamientos más prolongados.

En este mismo orden de cosas, en un reciente MA de 13 ECA que incluyeron 1091 pacientes tratados con *mosaprida* y 1129 pacientes de control (10), no se pudo encontrar un efecto significativo de mosaprida vs placebo en el tratamiento de la DF (RR de 0.999 (IC 95%, $P=0.992$)).

Previamente, en 2014, se llevó a cabo un MA y una RS sobre la eficacia y seguridad de la *acotiamida* en el tratamiento de la DF (11), que incluían seis publicaciones con siete ECA (2338 pacientes). En los mismos, se demostró un beneficio modesto, aunque estadísticamente significativo, en el control de los síntomas dispépticos, en particular en los casos de distrés postprandial, a dosis de 100 mg. al día, en comparación con el placebo (RR 1.29; 95% IC, $P < 0.001$). Por otro lado, acotiamida no produjo efectos adversos significativos.

En lo que se refiere al empleo de los **antidepresivos** en el tratamiento de los síntomas dispépticos funcionales, han sido varios los MA y RS que lo han analizado (12-14). En todos ellos se concluye que los *antidepresivos tricíclicos* (ADT), tipo amitriptilina e imipramina, tienen efectos beneficiosos en el control de los síntomas dispépticos en comparación con el placebo (RR 0,76; IC 95% : 0.62 - 0.94, $P = 0.01$), pero no así los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS) y de la noradrenalina (ISRSN), tipo sertralina y venlafaxina (RR 1,00; IC 95% : 0.86 -1.17, $P = 0.95$). El gran problema de los ADT es la aparición de frecuentes efectos secundarios que limitan su uso en estos casos [RR = 1,64; IC 95% : 1.14 - 2.35, $P = 0.007$] (más del 10% de los pacientes tratados con amitriptilina, sertralina o venlafaxina se retiraron de los respectivos protocolos de estudio debido a los efectos secundarios).

En cuanto a las **medicinas complementarias y alternativas**, en particular los tratamientos herbales, diferentes extractos y plantas medicinales han demostrado su eficacia en el control de los síntomas dispépticos en comparación con el placebo, en particular la *Curcuma Longa* (87% de respuesta en grupo terapéutico vs 53% en grupo placebo), *Menta piperita* (40% vs 22%), *Capsicum annuum* - pimientos picantes, que contienen *capsaicina*- (60% vs 30%), *Cynara scolymus* (alcachofa) y el preparado 5 STW (*Iberogast*) (15). Muy recientemente (julio 2018), se ha publicado una RS de Revisiones Sistemáticas por un equipo de la Universidad China de Hong Kong sobre este mismo tema, empleando la Medicina herbal china, que concluye que puede ser considerada como una alternativa para el tratamiento de los síntomas dispépticos funcionales cuando los procinéticos y los IBP están contraindicados (16).

Aunque también es una medicina complementaria, la **acupuntura**, por sus peculiaridades, vamos a tratarla de forma independiente. Como era de esperar, las principales RS y MA realizados al respecto son chinas (17-19) y coreano (20), respectivamente. En todos ellos, se concluye que la acupuntura mejora significativamente los síntomas de la DF y la calidad de vida de los pacientes tratados con la misma. Sin embargo, la mayor parte de los artículos incluidos en los meta-análisis fueron de baja calidad metodológica y, la mayoría, se publicaron en chino. Por lo tanto, se necesitan pruebas adicionales de ECA cooperativos multicéntricos y transnacionales, rigurosamente diseñados, para verificar la efectividad de la acupuntura como tratamiento para la DF, lo que contribuiría al tratamiento de esta enfermedad en todo el mundo.

Hay dos opciones terapéuticas más que, aunque no han sido revisadas de forma sistemática, pueden tener cabida en estos pacientes: la *gabapentina* y la *psicoterapia*.

La **gabapentina** tiene un papel bien establecido en el tratamiento del dolor neuropático, con evidencias que soportan su beneficio en el manejo de la hipersensibilidad visceral. En un estudio retrospectivo de una cohorte de 62 pacientes con DF tratados con este preparado, se comprobó una mejoría estadísticamente significativa del dolor abdominal y la plenitud postprandial (21). Se precisan ECA bien diseñados, prospectivos y controlados con placebo para confirmar estos resultados.

Finalmente, un estudio realizado en nuestro país (22) parece demostrar que la **psicoterapia cognitivo-conductual** asociada al tratamiento médico habitual de la DF produce mejores resultados que este último sólo, tanto en el corto como en el largo plazo, aunque ello incrementa notablemente el coste del tratamiento, hecho que debe de tenerse en cuenta y valorarse junto con el paciente.

En conclusión, las evidencias actuales apoyan el uso de un fármaco u otro en dependencia del subtipo de DF de que se trate, ya sea dolor epigástrico (DE) o distrés postprandial (DP) (23). En cualquier caso, dado que los tratamientos son sintomáticos y se centran en el síntoma predominante (hay muchos cuadros mixtos), sin incidir de una forma determinante en la etiología del proceso, los resultados suelen ser entre pobres y modestos.

Cuando el síntoma predominante es el DE, pueden recomendarse los IBP, a bajas dosis, o el tratamiento erradicador, informando al paciente que con los primeros la respuesta

puede ser inmediata, aunque modesta, mientras que con los segundos, siempre a largo plazo.

En nuestro país, cuando predomina el DP, están indicados procinéticos del tipo metoclopramida o domperidona, durante cortos períodos de tiempo, para evitar los frecuentes efectos secundarios de los mismos en tratamientos prolongados. Por el momento, otros procinéticos como trimebutina, mosaprida, itoprida y acotiamida no están disponibles en España.

Cuando no se produce ningún tipo de respuesta o mejoría sintomática con alguno de los fármacos mencionados, en particular cuando predomina el DE y en pacientes con algún tipo de psicopatología subyacente, pueden recomendarse los antidepresivos tricíclicos, en particular la amitriptilina.

Y, cuando los IBP y los procinéticos no estén indicados, o estén contraindicados, por cualquier razón, puede ensayarse un tratamiento con plantas medicinales tipo Cúrcuma, Menta piperita, Capsicum annuum, Cynara scolymus y el preparado herbal 5 STW (Iberogast).

En mi opinión, la acupuntura, practicada por expertos en Medicina Tradicional China, la psicoterapia tipo ACT (Terapia de Aceptación y Compromiso; tercera generación de terapias de Conducta, junto con Mindfulness (ver en https://es.wikipedia.org/wiki/Terapia_de_aceptaci%C3%B3n_y_compromiso), más que la cognitivo-conductual, demostrarán, con el tiempo y tras los preceptivos ensayos clínicos, su beneficio potencial en el manejo de estos complejos pacientes. Eso, sin olvidar los consejos higiénico-dietéticos (24) y la información al paciente acerca de la naturaleza funcional de su trastorno, que nunca se deben soslayar.

BIBLIOGRAFIA

1. Stanghellini V, Chan FK, Hasler WL, et al. Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1380-92.
2. Camilleri M, Stanghellini V. Current management strategies and emerging treatments for functional dyspepsia. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10(3):187-94
3. Vanheel H, Tack J. Therapeutic options for functional dyspepsia. *Dig Dis*. 2014;32(3):230-4
4. Sebastián-Domingo JJ. Integrative medicine in the management of functional dyspepsia. Role of the herbal preparation STW5. *Gastroenterol Hepatol*. 2014 Apr;37(4):256-61.
5. Madisch A, Andresen V, Enck P., et al. The Diagnosis and Treatment of Functional Dyspepsia. *Dtsch Arztebl Int*. 2018;115(13):222-232
6. Pinto-Sanchez MI, Yuan Y, Hassan A., et al. Proton pump inhibitors for functional dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;11:CD011194
7. Zhao B, Zhao J, Cheng WF., et al. Efficacy of Helicobacter pylori eradication therapy on functional dyspepsia: a meta-analysis of randomized controlled studies with 12-month follow-up. *J Clin Gastroenterol*. 2014;48(3):241-7
8. Du LJ, Chen BR, Kim JJ., et al. Helicobacter pylori eradication therapy for functional dyspepsia: Systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2016;22(12):3486-95.
9. Yang YJ, Bang CS, Baik GH, et al. Prokinetics for the treatment of functional dyspepsia: Bayesian network meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. 2017;17(1):83
10. Bang CS, Kim JH, Baik GH., et al. Mosapride treatment for functional dyspepsia: a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015;30(1):28-42
11. Xiao G, Xie X, Fan J, et al. Efficacy and safety of acotiamide for the treatment of functional dyspepsia: systematic review and meta-analysis. *Scientific World Journal*. 2014;2014:541950
12. Lu Y, Chen M, Huang Z, et al. Antidepressants in the Treatment of Functional Dyspepsia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(6):e0157798
13. Ford AC², Luthra P, Tack J., et al. Efficacy of psychotropic drugs in functional dyspepsia: systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2017;66(3):411-420.
14. Hojo M, Nagahara A, Asaoka D., et al. A Systematic Review of the Effectiveness of Antianxiety and Antidepressive Agents for Functional Dyspepsia. *Intern Med*. 2017;56(23):3127-3133
15. Chiarioni G, Pesce M, Fantin A. et al. Complementary and alternative treatment in functional dyspepsia. *United European Gastroenterol J*. 2018 ;6(1):5-12
16. Chu MHK, Wu IXY, Ho RST., et al. Chinese herbal medicine for functional dyspepsia: systematic review of systematic reviews. *Therap Adv Gastroenterol*. 2018;11:1756284818785573.
17. Lan L, Zeng F, Liu GJ., et al. Acupuncture for functional dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(10):CD008487
18. Pang B, Jiang T, Du YH., et al. Acupuncture for Functional Dyspepsia: What Strength Does It Have? A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2016;2016:3862916

19. Zhou W, Su J, Zhang H. Efficacy and Safety of Acupuncture for the Treatment of Functional Dyspepsia: Meta-Analysis. *J Altern Complement Med.* 2016;22(5):380-9.
20. Kim KN, Chung SY, Cho SH. Efficacy of acupuncture treatment for functional dyspepsia: A systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Med.* 2015;23(6):759-66.
21. Staller K, Thurler AH, Reynolds JS., et al. Gabapentin Improves Symptoms of Functional Dyspepsia in a Retrospective, Open-label Cohort Study. *J Clin Gastroenterol* 2018;00:000–000
22. Orive M, Barrio I Orive VM, et al. A randomized controlled trial of a 10 week group psychotherapeutic treatment added to standard medical treatment in patients with functional dyspepsia. *J Psychosom Res.* 2015;78(6):563-8.
23. Sebastián Domingo JJ. The new Rome criteria (IV) of functional digestive disorders in clinical practice. *Med Clin (Barc).* 2017;148(10):464-468
24. Juan J. Sebastián Domingo. Importancia de los factores dietéticos en el manejo de la dispepsia funcional. *Medicina Naturista* 2018; 2018; 12 (2): 45-47