

Colección

# Acontecimientos Terapéuticos

Serie

# Trastornos del Aparato Digestivo (IV)



Benjamín Osorio. «Escena del crimen». Instalación, 1955.

## **El Pantoprazol es un Inhibidor de la Bomba de Protones muy Eficaz y con Excelente Tolerabilidad**

University of Witten/Herdecke, Hagen, Alemania. Pág. 3

## **La Triple Terapia de Erradicación de *H. pylori* durante 2 Semanas es más Eficaz que el Tratamiento durante 1 Semana**

Ege University Medical School, Izmir, Turquía. Pág. 6

## **La Trimebutina Mejora la Adaptación Psicológica a la Enfermedad en Pacientes con Síndrome del Intestino Irritable**

Iuliu Hatieganu University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Rumania. Pág. 9

## **Trastornos Gastrointestinales Funcionales en los Niños luego de un Episodio de Gastroenteritis Aguda Bacteriana**

Children's Memorial Hospital, Chicago, EE.UU.; University Magna Graecia, Catanzaro, Italia;  
Nationwide Children's Hospital, Columbus, EE.UU. y otros centros participantes. Pág. 12



Sociedad Iberoamericana  
de Información Científica

# El Pantoprazol es un Inhibidor de la Bomba de Protones muy Eficaz y con Excelente Tolerabilidad

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIC en base al artículo

**Long-Term Management of Gastroesophageal Reflux Disease with Pantoprazole**

del autor

**Scholten T**

integrante de la

University of Witten/Herdecke, Hagen, Alemania

El artículo original, compuesto por 13 páginas, fue editado por

**Therapeutics and Clinical Risk Management**

3(2):231-243, Jun 2007

**La enfermedad por reflujo gastroesofágico es un trastorno crónico que requiere un tratamiento prolongado a fin de evitar las recidivas. En este contexto, el pantoprazol es un inhibidor de la bomba de protones eficaz y seguro para pacientes de todas las edades.**

## Introducción

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) es un trastorno crónico muy frecuente que puede asociarse con complicaciones esofágicas y extraesofágicas. El pasaje del contenido del estómago al esófago, la orofaringe, la laringe o la vía aérea ocasiona pirosis, regurgitación ácida y dispepsia. Los síntomas extraesofágicos más comunes son la tos, las sibilancias, la inflamación de las cuerdas vocales, el dolor torácico atípico y la ronquera. Se estima que alrededor de un tercio de la población adulta presenta ERGE, aunque es probable que la prevalencia sea todavía más elevada. En este artículo se revisan las características más importantes de la enfermedad, en especial su tratamiento con pantoprazol, un inhibidor de la bomba de protones (IBP).

## Aspectos relacionados con el tratamiento prolongado de la ERGE

En las personas sanas, el reflujo del contenido gástrico en el esófago es un fenómeno natural que no ocasiona daño. En cambio, en los sujetos susceptibles, el reflujo ácido induce trastornos macroscópicos y microscópicos de la mucosa, además de síntomas. Independientemente de la presencia de enfermedad erosiva o no erosiva, la ERGE obedece a la elevada concentración de ácido en la luz del esófago y al daño del epitelio del órgano, situaciones que se asocian con la estimulación de los nociceptores y con pirosis. La magnitud y la duración de la exposición de la mucosa del esófago al material ácido determinan la gravedad de la patología. En los pacientes con ERGE no erosiva, las lesiones de la mucosa sólo se observan en forma microscópica, mientras que en la esofagitis erosiva son visibles endoscópicamente. Si bien la

enfermedad no erosiva puede progresar a ERGE erosiva, en la mayoría de los casos la gravedad inicial persiste en el tiempo. La esofagitis erosiva es un trastorno crónico, con recidivas y remisiones; puede asociarse con complicaciones graves, entre ellas, ulceraciones y estenosis esofágicas.

Los pacientes con ERGE tienen más riesgo de presentar esófago de Barrett y adenocarcinoma de esófago. La probabilidad de cáncer es mayor cuando la enfermedad es de larga evolución y más grave. La ERGE grave es más común en los varones, en los ancianos y en los individuos de raza blanca. La infección por *Helicobacter pylori* no contribuiría a la aparición de la enfermedad.

## Diagnóstico

La intensidad y la frecuencia de la pirosis son factores escasamente predictivos de la presencia y de la gravedad de las manifestaciones esofágicas, si bien, en la práctica, se considera que la que aparece 2 o más días por semana sugiere el trastorno. No obstante, los síntomas menos frecuentes no descartan el diagnóstico de ERGE.

Ante la sospecha de ERGE, es habitual indicar el tratamiento con IBP; la mejoría confirma el diagnóstico. El monitoreo de pH de 24 horas es útil, pero no brinda información acerca de la magnitud del daño del esófago. Otras pruebas diagnósticas son la endoscopia, la biopsia, la radiografía con bario, el examen de la garganta y la laringe, y las pruebas de motilidad del esófago, si bien la primera es la única confiable para diagnosticar la esofagitis erosiva.

## Objetivos del tratamiento

El tratamiento tiene por finalidad el alivio rápido de los síntomas y la cicatrización de la mucosa del

esófago. La calidad de vida mejora al mismo tiempo. La terapia también está destinada a evitar las recidivas con el objetivo de reducir el riesgo de aparición de complicaciones graves. Ningún fármaco es útil para corregir los trastornos motores del esófago; por lo tanto, la supresión de la secreción ácida aún es la forma más eficaz de lograr el alivio de los síntomas y la cicatrización de las lesiones.

### **Opciones terapéuticas**

Los IBP representan la terapia de primera línea; una vez que se cicatrizaron las lesiones, la mayoría de los enfermos requieren tratamiento de mantenimiento, casi siempre con una dosis más baja del fármaco. Se estima que el índice de recidiva entre los 6 y los 12 meses de interrumpida la terapia es del 81% al 90%.

*Opciones farmacológicas.* Los antiácidos, los antagonistas de los receptores tipo-2 de la histamina (anti- $H_2$ ) y los IBP representan las opciones de tratamiento farmacológico de la ERGE. Los antiácidos por lo general no se asocian con una supresión ácida suficiente. Los anti- $H_2$  disminuyen la secreción ácida gástrica mediante el bloqueo reversible y competitivo de los receptores  $H_2$  en las células parietales de la mucosa gástrica. Son mucho más útiles que los antiácidos, pero el efecto tarda en presentarse. Además, la aparición de tolerancia al fármaco se asocia con una reducción de la eficacia a la mitad, un fenómeno que no revierte a pesar del aumento de la dosis.

Los IBP son, sin duda, los fármacos más eficaces para el tratamiento a corto y a largo plazo. Actúan más rápidamente que los anti- $H_2$  e inducen una cicatrización más importante de la mucosa. Los IBP bloquean el paso final en la síntesis de ácido clorhídrico mediante la inactivación de la bomba  $H^+/K^+$ ATPasa en las células parietales de la mucosa gástrica y se asocian con aumento del pH gástrico en relación con la dosis.

En teoría, la supresión crónica de la producción de ácido podría acompañarse por hiperplasia de las células símil enterocromafines y por la aparición de ciertos carcinomas. Sin embargo, la hipergastrinemia inducida por los IBP es semejante a la que aparece con la vagotomía, y 3 a 6 veces menor que la observada en la anemia perniciosa. La información hasta la fecha señala que los cambios morfológicos en las células gástricas endocrinas son mínimos; la hipergastrinemia tendría muy poco significado clínico.

Los IBP son fármacos que muy bien tolerados. El omeprazol es el agente con mayor riesgo de interacción hepática, en tanto que el rabeprazol y el pantoprazol son los de menor riesgo. El

pantoprazol es el único IBP cuyo perfil metabólico está bien caracterizado.

*Cirugía.* La cirugía (a cielo abierto, laparoscópica o endoscópica) es una opción de tratamiento en algunos pacientes con ERGE. La evolución posterior depende en gran medida de la experiencia del cirujano. No obstante, en la mayoría de los casos, no es el procedimiento de elección. Además, muchos pacientes continúan con síntomas después de la intervención, por lo que deben seguir con tratamiento farmacológico. Por su parte, la funduplicatura laparoscópica no está exenta de complicaciones, como perforación gástrica y hernia.

### **Eficacia, seguridad y tolerabilidad del pantoprazol**

#### **Eficacia**

El pantoprazol por vía oral es una opción eficaz de tratamiento en los pacientes con ERGE erosiva y no erosiva. La administración de 40 mg por día se asocia con un elevado índice de cicatrización de la mucosa. Asimismo, en pacientes con esofagitis erosiva leve a grave, confirmada por endoscopia, la administración de 20 mg o 40 mg diarios de pantoprazol es más eficaz que los anti- $H_2$  para la curación de las lesiones y suele tener la misma eficacia que otros IBP. En los niños de 6 a 13 años, se recomienda una dosis de 20 mg diarios.

#### **Terapia de mantenimiento**

El pantoprazol en dosis de 20 mg o 40 mg por día evita la recidiva de la esofagitis erosiva en la mayoría de los pacientes en los que cicatrizaron las lesiones, con independencia de la gravedad inicial de la ERGE. En general, los resultados con 20 mg han sido similares a los que se registraron con la terapia de mantenimiento con 40 mg por día. Uno de los trabajos que compararon la eficacia de ambos esquemas en la prevención de las recidivas mostró remisión endoscópica después de 12 meses en el 75% y 78% de los pacientes que recibieron 20 mg o 40 mg por día, respectivamente. Además, aproximadamente el 50% de los casos en los que se verificó la recidiva, presentaron enfermedad en estadio I (Savary-Miller). No se observó una correlación entre la recaída detectada por endoscopia y la percepción sintomática; tampoco se registró una asociación entre la gravedad inicial de la ERGE y la dosis de mantenimiento. Sin embargo, otros 2 estudios revelaron que la terapia prolongada con 40 mg es más eficaz que el tratamiento con 20 mg diarios para la prevención de las recidivas.

El pantoprazol, en dosis de 20 mg o 40 mg por día es más eficaz que la ranitidina en dosis de 150 mg,

1 o 2 veces por día. El control sintomático también es mayor con los IBP, a juzgar por el porcentaje de pacientes sin síntomas a los 12 meses y el número de noches sin manifestaciones clínicas. Además, el pantoprazol se asocia con una remisión más prolongada que la ranitidina. La información en conjunto sugiere que 20 mg diarios de pantoprazol son igual de eficaces que 20 mg de omeprazol, en cuanto a la remisión endoscópica y sintomática. En cambio, en comparación con el esomeprazol, los resultados han sido contradictorios. En una investigación, el esomeprazol fue superior, mientras que en otra, ambos fármacos tuvieron una eficacia similar. Todavía no se dispone de información en relación con la eficacia del tratamiento en los pacientes con síntomas respiratorios o laríngeos. Aun así, se considera que los IBP representan la estrategia principal de terapia.

El pantoprazol también es eficaz en pacientes con ERGE de difícil control. Por ejemplo, un estudio en 66 pacientes con ERGE refractaria al tratamiento con anti- $H_2$  mostró que el fármaco en dosis de 40 mg por día cicatriza las lesiones y que el tratamiento prolongado durante 24 meses se asocia con remisión sostenida. Los pacientes con síntomas leves pueden ser tratados a demanda o con tratamiento intermitente.

#### **Seguridad y tolerabilidad del pantoprazol**

El tratamiento con pantoprazol se asocia con buen perfil de seguridad a corto y largo plazo. Los estudios mostraron que la administración de 40 mg durante 1 a 2 años es bien tolerada. Aunque la concentración sérica de gastrina tiende a elevarse inicialmente, luego se estabiliza y no se acompaña de cambios histológicos. Los efectos adversos más frecuentes son diarrea, náuseas, vómitos, cefaleas, mareos, dolor abdominal y aumento de las enzimas hepáticas; casi siempre son leves y no obligan a interrumpir el tratamiento. En un estudio de 3 años, sólo 4 de 111 sujetos presentaron manifestaciones adversas indudablemente asociadas con el pantoprazol. Se observó una elevación moderada de la gastrina, pero no se produjeron cambios importantes en las células endocrinas del estómago. Un trabajo en marcha, de 10 años de seguimiento, revela que la administración de hasta 160 mg por día es bien tolerada. El tratamiento también es seguro en niños y adolescentes.

#### **Influencia de la ERGE en la calidad de vida**

Los pacientes con ERGE tienen una calidad de vida considerablemente comprometida, en comparación con la población general o los individuos con otras enfermedades crónicas. En cambio, no se observaron diferencias en la calidad de vida entre pacientes con esófago de Barrett, esofagitis erosiva y ERGE no erosiva. El compromiso se relaciona con la frecuencia y la gravedad de los síntomas, independientemente de la presencia o ausencia de esofagitis; es más grave en las mujeres y en las personas jóvenes, y es mayor cuando hay síntomas nocturnos. El tratamiento adecuado de la ERGE mejora de modo sustancial la calidad de vida; en este contexto, los IBP son más útiles que los anti- $H_2$ . En un estudio, la terapia con 40 mg diarios de pantoprazol se asoció con mejoría más marcada que la que se logró con 150 mg de nizatidina, 2 veces por día. Existen cuestionarios específicos y validados para evaluar la calidad de vida en los pacientes con ERGE.

#### **Consideraciones especiales en pacientes de edad avanzada**

La ERGE tiende a ser más común y grave en los ancianos; en este grupo, la pirosis puede no ser el síntoma principal y es habitual que los pacientes refieran otras manifestaciones clínicas, entre ellas, disfagia, vómitos y trastornos respiratorios. También son comunes la anorexia, la pérdida de peso y la anemia/melena. Los pacientes de más edad deben ser sometidos rápidamente a endoscopia, si bien en este grupo el procedimiento se asocia con más complicaciones. Los IBP representan la terapia de elección en los ancianos con ERGE, en los que es importante considerar otros tratamientos simultáneos que pueden ocasionar o agravar el reflujo y las interacciones farmacológicas. En este sentido, el pantoprazol parece más seguro que el omeprazol.

#### **Conclusiones**

La enfermedad por reflujo gastroesofágico es un trastorno crónico que puede ocasionar complicaciones importantes. Se asocia con compromiso sustancial de la calidad de vida y suele requerir tratamiento prolongado para mantener la remisión y evitar las recidivas. Según los resultados de este estudio, los inhibidores de la bomba de protones representan los fármacos más eficaces para su tratamiento.

# La Triple Terapia de Erradicación de *H. pylori* durante 2 Semanas es más Eficaz que el Tratamiento durante 1 Semana

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIC en base al artículo

## Comparison of 1- and 2-Week Pantoprazole-Based Triple Therapies in Clarithromycin-Sensitive and Resistant Cases

de los autores

Aydin A, Onder G, Ilter T y colaboradores

integrantes de la

Ege University Medical School, Izmir, Turquía

El artículo original, compuesto por 5 páginas, fue editado por

European Journal of Internal Medicine

18(6):496-500, Oct 2007

**En pacientes con infección por *H. pylori* sensible o resistente a la claritromicina, la terapia de erradicación con un inhibidor de la bomba de protones y 2 antibióticos durante 15 días se asocia con mejores índices de erradicación que los observados en sujetos tratados durante 1 semana.**

## Introducción

El esquema de erradicación de *Helicobacter pylori* suele incluir un inhibidor de la bomba de protones (IBP) y 2 antibióticos, por lo general, claritromicina y amoxicilina o un nitroimidazólico, administrados durante 1 semana. Sin embargo, algunos estudios recientes realizados en distintos países revelaron que este esquema no siempre es eficaz. Un metaanálisis nacional de Turquía mostró que el índice promedio de erradicación de *H. pylori* con el tratamiento con los 3 fármacos fue del 84% en 1997 y del 55.3% en 2004. La resistencia a los antibióticos y, en particular, la infección por *H. pylori* resistente a la claritromicina, es un fenómeno cada vez más común, que explicaría en gran parte la falta de eficacia de esos esquemas de tratamiento. En esta investigación prospectiva, se comparó la eficacia de 1 y de 2 semanas de tratamiento con pantoprazol más 2 antibióticos en pacientes con la infección. Además, se analizaron las consecuencias de la resistencia de *H. pylori* a la claritromicina en el índice de erradicación.

## Materiales y métodos

Se estudiaron 80 pacientes con infección por *H. pylori* y dispepsia, que fueron sometidos a fibroendoscopia digestiva alta antes del tratamiento de erradicación. Se excluyeron los individuos con antecedentes de cirugía gástrica o de vagotomía, los que ya habían recibido terapia de erradicación y los tratados con antiinflamatorios no esteroides, corticoides, IBP, bismuto o antibióticos en las 4 semanas anteriores al estudio. Tampoco fueron incluidos los que tenían comorbilidades graves; por

ejemplo, trastornos cardíacos, renales, hepáticos, neurológicos, pulmonares, metabólicos, hematológicos o endocrinológicos o con neoplasias; los pacientes con comorbilidades psiquiátricas y aquellos con antecedentes de hipersensibilidad a la penicilina o a los antibióticos macrólidos, entre otros criterios de exclusión.

Se tomaron biopsias gástricas del antro y del cuerpo para estudio histológico con hematoxilina y eosina y con azul de toluidina, para la prueba rápida de la ureasa y para la evaluación de la resistencia a la claritromicina.

Cuarenta pacientes fueron asignados a 40 mg de diarios de pantoprazol, 1 000 mg por día de amoxicilina y 500 mg, 2 veces por día, de claritromicina durante 1 semana (PAC-1), mientras que los otros 40 pacientes recibieron el mismo esquema, durante 2 semanas (PAC-2). Un mes después de finalizado el tratamiento se repitió la endoscopia y se volvieron a tomar muestras. La erradicación se consideró eficaz cuando los pacientes tuvieron resultado negativo en la prueba de la ureasa y cuando no se detectó el germen en las biopsias obtenidas luego del tratamiento.

Mediante reacción en cadena de la polimerasa se detectaron mutaciones específicas del germen asociadas con resistencia a la claritromicina (sustituciones A y G en los residuos de nucleótidos 2142 y 2143 del ARN ribosómico de 23S).

## Resultados

En 4 pacientes del grupo PAC-1 y en 3 del grupo PAC-2 no se logró la extracción de ADN para el análisis de resistencia a la claritromicina. La po-

blación por intención de tratar (PIT) estuvo integrada por 36 pacientes asignados a PAC-1 y 37 sujetos del grupo PAC-2. Cinco participantes no completaron el seguimiento; todos presentaban infección por *H. pylori* sensible a la claritromicina. Treinta y cuatro pacientes en cada grupo completaron el estudio e integraron la población por protocolo (PPP).

Quince participantes (PPP: 44.1% y PIT: 41.7%) del grupo asignado a PAC-1 y 20 (PPP: 58.8% y PIT: 54.1%) de los tratados con el esquema PAC-2 presentaron infección por *H. pylori* resistente a la claritromicina ( $p > 0.05$ ).

En el grupo con infección por *H. pylori* resistente a la claritromicina se logró la erradicación de la infección en 4 de los 15 pacientes del grupo PAC-1 (PPP: 26.7%; PIT: 26.7%) y en 12 de los 20 del grupo PAC-2 (PPP: 60%; PIT: 60%;  $p > 0.05$ ). En 12 y 13 pacientes con infección por *H. pylori* sensible a la claritromicina, tratados con el esquema PAC-1 y PAC-2, respectivamente, se logró la erradicación bacteriana (PPP: 63.2%; PIT: 57.1% en el primer grupo y PPP: 92.8%; PIT: 76.5% en el segundo grupo;  $p > 0.05$ ). La endoscopia realizada después del tratamiento mostró cicatrización completa de las 17 úlceras duodenales. La terapia no se interrumpió en ningún caso por efectos adversos. El 35.2% y 38.2% de los pacientes que recibieron el esquema PAC-1 y PAC-2, respectivamente, presentaron reacciones secundarias como trastornos del gusto, vómitos y diarrea ( $p > 0.05$ ).

## Discusión

Los autores señalan que la infección por *H. pylori* es una causa importante de gastritis, úlcera gastroduodenal y cáncer gástrico. El tratamiento de erradicación más utilizado en la actualidad consiste en el uso de un IBP más 2 antibióticos. La falta de adhesión a la terapia y la posible resistencia del germen a la claritromicina son los motivos más comunes de fracaso del tratamiento. El genoma de *H. pylori* presenta 2 copias de ARN ribosómico de 23S; 7 mutaciones en estas regiones son responsables de la resistencia del microorganismo a la claritromicina. Hace poco se describió una nueva mutación (T2182C) con las mismas consecuencias. Entre las 7 mutaciones más importantes, las más comunes son la A2142G y la A2143G, y es sabido que cuando aparece resistencia a un macrólido existe resistencia cruzada a todos los fármacos de esa clase.

El índice de resistencia a la claritromicina se considera relativamente bajo en todo el mundo: inferior al 30%. Sin embargo, algunos estudios –en especial los llevados a cabo en países en vías de desarrollo– revelaron índices de resistencia mucho más altos.

Asimismo, en los EE. UU., los Países Bajos, Austria, Portugal, Japón, Corea y algunos países de Europa, el índice de resistencia parece estar en aumento. En Turquía fue del 0% en 1996 y del 48.2% en 2004. El presente estudio reveló índices de resistencia en la PPP del 44.1% y del 58.8% en los pacientes asignados a PAC-1 y PAC-2, respectivamente. El tratamiento con los 3 fármacos durante 2 semanas fue claramente superior al de 1 semana, tanto en los pacientes con infección por *H. pylori* sensible o resistente a la claritromicina.

La duración óptima del tratamiento de erradicación todavía es un tema de debate. Un metanálisis reciente reveló un índice promedio de erradicación del 78% en los pacientes tratados durante 1 semana con un esquema con pantoprazol, similar al observado en estudios previos que evaluaron esquemas con otros IBP. Sin embargo, en ningún caso se analizaron las consecuencias de la infección por gérmenes resistentes a la claritromicina en el riesgo de fracaso terapéutico. En el metanálisis mencionado no fue posible evaluar el efecto de 2 semanas de tratamiento porque sólo pocos estudios incluyeron este esquema. En una investigación que evaluó la eficacia del tratamiento con 3 fármacos administrados durante 1 o 2 semanas se observó un índice de erradicación de *H. pylori* del 79% y 91%, respectivamente. Los autores señalaron que, si bien el tratamiento durante 2 semanas resultó más eficaz, los índices de erradicación no fueron significativamente distintos. Sin embargo, cabe mencionar que en ese estudio ningún paciente presentaba infección por *H. pylori* resistente.

Otro metanálisis sugirió que la prolongación del tratamiento no se asociaría con una relación más favorable en cuanto a costo y eficacia en las poblaciones en las que el índice de erradicación asociado con la terapia de primera línea durante 1 semana es superior al 90%. Sin embargo, en Turquía, la resistencia se incrementó y el índice de erradicación se redujo paralelamente de un 84% en 1997 a 55.3% en 2004. En los pacientes con infección por un germen resistente, ese índice varió entre 0% y 48%. La información en conjunto pone de manifiesto la necesidad de precisar cuál es la duración óptima del tratamiento en las poblaciones en las que el índice de resistencia es considerable.

Los resultados del presente trabajo indican que el índice de erradicación de *H. pylori* sensible y resistente a la claritromicina fue superior en los pacientes tratados durante 2 semanas, en comparación con los que recibieron la terapia triple durante sólo 7 días. El índice de eficacia en los individuos asignados a PAC-2 fue del 92.8% en aquellos con infec-

ción por un patógeno sensible. Aunque la terapia más prolongada, sin duda, fue más beneficiosa, el índice de erradicación de la infección por *H. pylori* resistente fue bastante desalentador en los 2 grupos (26.7% entre los asignados a PAC-1 y 60% en los tratados durante 15 días).

En conclusión, los resultados de la presente investigación sugieren que la triple terapia con un IBP y 2 antibióticos durante 1 semana no sería la estrategia óptima para la erradicación de *H. pylori* en los países en los que el índice de resistencia es elevado.

No obstante, el estudio reveló algunos puntos de especial consideración. En primer lugar, la resisten-

cia a la claritromicina es una causa importante de fracaso de las terapias de erradicación de *H. pylori*, una situación que obliga a la vigilancia microbiológica y epidemiológica continua en cada institución y en cada país. En los casos de resistencia o de sensibilidad a la claritromicina, la terapia de erradicación durante 15 días parece superior al tratamiento durante 1 semana. Por último, se requieren más estudios para establecer con precisión la duración más adecuada del tratamiento con un inhibidor de la bomba de protones y 2 antibióticos, sobre todo para las poblaciones que se caracterizan por un índice elevado de resistencia a la claritromicina.

# La Trimebutina Mejora la Adaptación Psicológica a la Enfermedad en Pacientes con Síndrome del Intestino Irritable

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIC en base al artículo

## The Effect of Trimebutine on the Psychosocial Adjustment to Illness in the Irritable Bowel Syndrome

de los autores

Dumitrascu D, Stanculete M

integrantes de la

Iuliu Hatieganu University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Rumania

El artículo original, compuesto por 8 páginas, fue editado por

Romanian Journal of Internal Medicine

44(3):273-280, 2006

**El tratamiento con trimebutina, en comparación con el placebo, mejoró los síntomas y el ajuste psicológico a la enfermedad en pacientes con síndrome del intestino irritable.**

## Introducción

La calidad de vida suele verse perjudicada en los pacientes con síntomas gastrointestinales crónicos. El síndrome del intestino irritable afecta no sólo el bienestar de esta población, sino también sus actividades profesionales, familiares y sociales.

El ajuste psicológico a la enfermedad refleja la alteración de la calidad de vida. El tratamiento de los síntomas digestivos funcionales crónicos suele ser desalentador, dado que no siempre se logra aliviarlos. Si bien los investigadores todavía no han hallado el fármaco más adecuado, se ha publicado que los agonistas de los receptores opioides pueden mejorar esos síntomas.

Los autores realizaron un estudio para investigar el efecto de la trimebutina –un agonista opioide– sobre el ajuste psicológico a la enfermedad en los pacientes con síndrome del intestino irritable.

## Métodos

### Protocolo

Se realizó un estudio aleatorizado, controlado y prospectivo, que incluyó a 50 pacientes consecutivos con síndrome del intestino irritable, los cuales fueron asignados al azar a 100 mg de trimebutina 3 veces por día o a placebo, que recibieron durante 14 días. Los investigadores evaluaron los síntomas y el ajuste psicológico a la enfermedad al inicio y al final del estudio. Además, estimaron la satisfacción, tanto del paciente como del médico, con el tratamiento.

### Pacientes

El diagnóstico de síndrome del intestino irritable se realizó de acuerdo con los criterios ROMA II.

Los criterios de exclusión comprendieron: presencia de lesiones orgánicas, enfermedades de otros órganos o sistemas que produjeran síntomas gastrointestinales y consumo de drogas que pudieran afectar los síntomas digestivos.

Los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión fueron incorporados en orden consecutivo y aleatorizados de acuerdo con el sexo y la década de edad. Todos los participantes eran de raza blanca.

### Evaluación de los síntomas

Los investigadores evaluaron 7 síntomas gastrointestinales de acuerdo con su intensidad y frecuencia en una escala de 0 (nunca) a 4 (máximo; diario), tanto al inicio como al final de la terapia. Los síntomas gastrointestinales abarcaron dolor o distensión abdominal, náuseas, vómitos, anorexia, diarrea y estreñimiento.

Durante el estudio no se permitió el empleo de otra terapia que pudiera modificar los síntomas.

### Evaluación del efecto por parte del paciente y el médico

Los investigadores evaluaron la satisfacción del paciente con la terapia al final del estudio de acuerdo con una escala visual analógica de 1 a 10, en la que 10 correspondió a máxima satisfacción.

La satisfacción del médico con el fármaco se estimó también al final del estudio en una escala de 0 a 4. El puntaje fue realizado por el mismo profesional, que examinó a todos los pacientes al inicio y al final del estudio. El médico clasificó el grado de satisfacción de acuerdo con la manifesta-

ción de los pacientes y con el estado clínico. También interrogó respecto de los posibles efectos colaterales.

### **Ajuste psicosocial a la enfermedad**

Los investigadores evaluaron el ajuste psicosocial a la enfermedad mediante el *Psychosocial Adjustment to Illness Scale-Self Report* (PAIS-SR) de Derogatis. Este cuestionario investiga los siguientes ítem: I) orientación de atención de la salud, II) ambiente vocacional, III) ambiente doméstico, IV) relaciones sexuales, V) relaciones familiares, VI) ambiente social y VII) distrés psicológico.

Cada participante completó el cuestionario al inicio y al final del estudio.

### **Análisis estadístico**

El análisis estadístico incluyó el cálculo de la media y la desviación estándar (DE). Las comparaciones entre los grupos se efectuaron con las pruebas de Wilcoxon y de Mann-Whitney. La correlación entre el puntaje de síntomas y el puntaje PAIS se efectuó con el coeficiente de correlación de Spearman.

### **Resultados**

De acuerdo con la aleatorización, los pacientes incluidos en el grupo de tratamiento con trimebutina fueron 11 hombres y 14 mujeres, con edades comprendidas entre 27 y 71 años ( $44 \pm 12$  años). El grupo que recibió placebo estaba compuesto por 12 hombres y 13 mujeres, con edades entre 22 y 69 años ( $48 \pm 10$  años). Ambos grupos fueron similares respecto de la edad y el sexo.

### **Evolución de los síntomas**

Excepto los vómitos, que tuvieron el mayor puntaje en el grupo con placebo al inicio del estudio, el resto de los síntomas presentaron similar intensidad y frecuencia en ambos grupos en el momento de la inclusión. El placebo mejoró en forma significativa el dolor y la anorexia, y en forma no significativa, las náuseas. La trimebutina mejoró todos los puntajes de síntomas luego de 2 semanas de tratamiento. Cada síntoma mejoró en mayor medida con trimebutina que con placebo.

El puntaje de síntomas de dolor se redujo de  $13.1 \pm 4$  a  $2.7 \pm 1.1$  ( $p < 0.0001$ ) con la trimebutina y de  $12.5 \pm 3.6$  a  $7.7 \pm 2.5$  ( $p < 0.05$ ) con el placebo. El puntaje de distensión abdominal se redujo de  $10.3 \pm 3.6$  a  $2.6 \pm 1.2$  ( $p < 0.0001$ ) con la trimebutina, pero no con el placebo (de  $10.5 \pm 4.5$  a  $8.8 \pm 3.6$  [NS]). Las náuseas, los vómitos, la anorexia y el estreñimiento también mejoraron con la trimebutina.

### **Evaluación del paciente y el médico**

La satisfacción de los pacientes tuvo un puntaje medio  $\pm$  DE de  $5.2 \pm 3.5$  con placebo y de  $8.1 \pm 1.1$  con trimebutina ( $p < 0.01$ ). La satisfacción del médico fue de  $2.2 \pm 1.1$  con placebo y de  $3 \pm 0.7$  con trimebutina ( $p < 0.02$ ). No se registraron efectos colaterales durante el presente estudio.

### **Ajuste psicosocial a la enfermedad**

El tratamiento con placebo no pudo mejorar el puntaje de ninguno de los 7 ítem investigados con el cuestionario PAIS-SR. El tratamiento con el fármaco mejoró los siguientes ítem: II (orientación de atención de la salud), III (ambiente vocacional), IV (relaciones sexuales), V (relaciones familiares) y VI (ambiente social). La orientación de atención de la salud (ítem I) y el distrés psicológico (ítem VII) no fueron modificados por la trimebutina en el presente estudio. Los puntajes PAIS no tuvieron correlación con el puntaje de síntomas.

### **Discusión**

El síndrome del intestino irritable incluye varios síntomas digestivos de presentación crónica o recurrente, que pueden afectar en forma negativa la calidad de vida los pacientes que lo presentan.

El ajuste psicológico a la enfermedad es una medición de las modificaciones de la calidad de vida, causadas por determinada dolencia. Fue empleado en la investigación de la calidad de vida en pacientes con dispepsia. Los autores señalan que el presente estudio fue el primero en utilizar este cuestionario para pacientes con síndrome del intestino irritable y que el PAIS-SR es una herramienta validada y confiable.

Los participantes del estudio mostraron alteración del ajuste psicosocial a la enfermedad respecto de la interacción con la familia, el ambiente social y profesional y las parejas sexuales.

La trimebutina es un agonista de los receptores opioides  $\kappa$ ,  $\mu$  y  $\delta$  del sistema nervioso entérico, que modifica la motilidad y la percepción visceral de diferentes segmentos del tubo digestivo. Se ha publicado que mejora los síntomas de los trastornos funcionales gastrointestinales.

En el presente estudio, se evaluó el efecto de la trimebutina sobre los síntomas y la adaptación psicosocial a la enfermedad en el síndrome del intestino irritable. Los datos obtenidos mostraron una mejoría significativa de cada uno de los 7 síntomas gastrointestinales en comparación con la administración de placebo. Tanto los pacientes como el médico estuvieron satisfechos con la terapia. La administración de placebo controló algunos síntomas, como dolor y anorexia, y tendió a mejorar las náuseas. No obstante, el placebo no tuvo influencia

sobre la adaptación psicosocial a la enfermedad. El tratamiento con trimebutina mejoró la mayoría de los parámetros de ese ajuste con excepción de 2 síntomas: la orientación de atención de la salud y el estrés psicológico.

Se ha publicado que los pacientes con el síndrome suelen buscar la atención de la salud y pueden presentar trastornos psicológicos o psiquiátricos. Estas características de personalidad responden en menor medida a la terapia farmacológica y el tratamiento con trimebutina tampoco logró mejorarlas.

Los resultados del presente estudio corresponden a la terapia a corto plazo. Los autores señalan que debe evaluarse el efecto de la trimebutina durante la terapia de mantenimiento.

Agregan que no se observó correlación entre los puntajes de síntomas y los puntajes PAIS. Sin embargo, suponen que una mejor adaptación psicosocial a la enfermedad luego de la terapia con trimebutina podría explicarse mediante la mejoría de varios de los síntomas.

### **Conclusión**

Los autores concluyen que la administración de 100 mg de trimebutina 3 veces por día mejora los síntomas y la adaptación psicosocial a la enfermedad en los pacientes con síndrome del intestino irritable durante la terapia a corto plazo, además de brindar satisfacción, tanto al paciente como al médico.

# Trastornos Gastrointestinales Funcionales en los Niños Luego de un Episodio de Gastroenteritis Aguda Bacteriana

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIC en base al artículo

**Post-Infectious Functional Gastrointestinal Disorders in Children**

de los autores

**Saps M, Pensabene L, Di Lorenzo C y colaboradores**

integrantes del

Children's Memorial Hospital, Chicago, EE.UU.; University Magna Graecia, Catanzaro, Italia; Nationwide Children's Hospital, Columbus, EE.UU. y otros centros participantes

El artículo original, compuesto por 5 páginas, fue editado por

**Journal of Pediatrics**

152(6):812-816, Jun 2008

**Hubo un incremento significativo en los casos de trastornos funcionales gastrointestinales después de las infecciones bacterianas agudas del tubo digestivo en los niños.**

## Introducción

Los trastornos gastrointestinales recurrentes constituyen una de las consultas más frecuentes en pediatría. Un estudio basado en la población demostró que 60% de los niños en edad escolar presentaron al menos un síntoma gastrointestinal por semana y 10%, dolor abdominal 1 vez por semana durante al menos 2 meses. El dolor abdominal funcional afecta la calidad de vida, la sociabilización y el ausentismo escolar, con consecuencias psicológicas a largo plazo. La patogenia de los trastornos funcionales gastrointestinales no se ha dilucidado por completo. El modelo psicosocial, que integra los procesos biológicos y psicosociales, es el paradigma más aceptado. Los factores ambientales son los principales determinantes en este modelo. Los cambios en la flora intestinal y su homeostasis se propusieron como factores importantes en la patogenia del síndrome del intestino irritable, uno de los trastornos funcionales gastrointestinales más frecuentes.

Diversos estudios recientes demostraron que el síndrome del intestino irritable puede producirse como secuela de una infección gastrointestinal aguda en el 4% a 36% de los pacientes adultos. La gastroenteritis aguda es más común en la edad pediátrica que en cualquier otro grupo de edad. Sin embargo, a pesar de la elevada prevalencia y morbilidad de la gastroenteritis aguda y de los trastornos funcionales gastrointestinales en los niños, no se investigó su posible relación.

El objetivo de este ensayo fue investigar la aparición de trastornos funcionales gastrointestinales

posinfecciosos después de un episodio de gastroenteritis aguda bacteriana en los niños.

## Métodos

En este estudio de cohorte se analizaron los resultados de los cultivos de materia fecal de los niños de entre 3 y 19 años atendidos por diarrea aguda en los departamentos de pediatría de los hospitales *Children's Memorial Hospital*, Chicago, EE.UU. y Universidad de Nápoles Federico II, Nápoles, Italia, entre enero de 2001 y diciembre de 2005. Se incluyeron en el ensayo todos los niños con cultivos bacterianos positivos en las heces que se contactaron al menos 6 meses después del episodio. Los participantes fueron comparados con un grupo de control de similar edad y sexo que acudieron a los mismos hospitales por traumatismos no abdominales o para control de un niño sano dentro de las 4 semanas del caso inicial.

Los padres completaron el *Questionnaire on Pediatric Gastrointestinal Symptoms* (QPGS), validado, diseñado para evaluar los síntomas asociados con los trastornos funcionales gastrointestinales y establecer un diagnóstico acorde con los criterios de ROMA II. Las preguntas seleccionadas a partir del QPGS se utilizaron para evaluar los hábitos evacuatorios intestinales de los niños, el dolor abdominal y otros síntomas gastrointestinales y las posibles limitaciones en las actividades debido a los trastornos funcionales gastrointestinales. Los participantes con dolor abdominal se clasificaron, a su vez, por los siguientes diagnósticos: síndrome

del intestino irritable, dispepsia o dolor abdominal funcional.

En cuanto al análisis estadístico, se comparó el número de niños con trastornos funcionales gastrointestinales en el momento del contacto telefónico en ambos grupos y se obtuvo el riesgo relativo, con los intervalos del confianza del 95% (IC). Se utilizaron las pruebas de la  $\chi^2$  y exacta de Fisher para evaluar la significación entre los grupos.

## Resultados

Se incorporaron en el estudio 88 niños (46 varones; media de edad 8.1 años; rango, 3-19 años; 44 en el grupo de gastroenteritis aguda y 44 en el grupo de control: 70 provenientes del *Children's Memorial Hospital* y 18 del Federico II), que cumplieron los criterios de inclusión y acordaron participar en el ensayo. Treinta y cinco de los niños del grupo control habían consultado por traumatismos y 9 habían acudido para el control de un niño sano. Cuarenta y seis participantes eran caucásicos (52%), 26 hispanos (30%), 6 negros (7%), 2 asiáticos (2%), 2 multirraciales (2%) y 6 de raza desconocida (7%).

Se produjeron episodios de gastroenteritis aguda en 1 niño en el año 2001 (media de edad 6 años), en 3 en 2002 (media de edad 5.3 años), en 24 en 2003 (media de edad 9 años), en 10 en 2004 (media de edad 7 años) y en 6 en 2005 (media de edad 7.8 años).

Las bacterias aisladas en los cultivos positivos en el grupo de gastroenteritis aguda fueron *Salmonella* en 24 casos (54%), *Campylobacter* en 14 casos (32%) y *Shigella* en 6 casos (14%). Dieciséis de los 44 niños con gastroenteritis aguda (36%) y 5 de los 44 en el grupo control (11%) presentaron dolor abdominal ( $p < 0.01$ ).

Según las respuestas del QPGS, a todos los participantes con dolor abdominal se los consideró con trastornos funcionales gastrointestinales. El riesgo relativo de presentar estos trastornos, después de un episodio de gastroenteritis aguda fue de 3.2 (IC: 1.284-7.975). Los pacientes con gastroenteritis aguda que presentaron un trastorno funcional gastrointestinal tuvieron una media de edad de 7.8 años (rango, 3-17 años) y 50% (8/16) eran varones. La probabilidad de presentar un trastorno funcional gastrointestinal posinfeccioso en el grupo de gastroenteritis aguda fue de 8 de 23 (35%) para los varones y de 8 de 21 (38%) para las mujeres (la diferencia no fue significativa).

Todos los pacientes que presentaron trastornos funcionales gastrointestinales refirieron dolor abdominal. Nueve de 16 niños (56%) manifestaron que el dolor no estuvo presente antes del episodio de gastroenteritis aguda; 6 (38%), que el dolor se

encontraba antes y 1 (6%) no estaba seguro. Un paciente (6%) con dolor abdominal informó que el dolor interfirió en sus actividades habituales y produjo ausentismo escolar. Cinco niños (31%) manifestaron que el dolor abdominal no interfirió en sus actividades y 10 (63%) no respondieron a la pregunta. De los 16 participantes que presentaron dolor abdominal durante el seguimiento, 14 (88%) comunicaron cambios en las características y la gravedad del dolor con la defecación y cumplieron con los criterios de síndrome del intestino irritable; todos indicaron que el dolor mejoró con las deposiciones. Siete niños con gastroenteritis aguda con dolor abdominal describieron sus heces como desligadas, 1 como materia fecal alternante sólida y acuosa, y ninguno como heces duras y secas. Dos pacientes (12%) refirieron que el dolor se localizó en el epigastrio como único síntoma. Cuatro participantes con gastroenteritis aguda (24%) refirieron náuseas, distensión abdominal y saciedad temprana, característicos de dispepsia; todos manifestaron que el dolor mejoró con la defecación.

Se produjo un trastorno funcional gastrointestinal posinfeccioso en 9 de 24 pacientes (37%) con gastroenteritis aguda y cultivos positivos para *Salmonella*, en 6 de 14 (43%) con cultivos positivos para *Shigella* y en 1 de 6 (17%) con infección por *Campylobacter*. Los niños que presentaron trastornos funcionales gastrointestinales posinfecciosos contrajeron gastroenteritis aguda en el año 2002 ( $n = 3$ ), en 2003 ( $n = 10$ ) y en 2004 ( $n = 3$ ). La prevalencia de trastornos funcionales gastrointestinales por año de infección fue del 100% en 2002, 42% en 2003, 30% en 2004 y 0% en 2005. Tres de los 5 niños pertenecientes al grupo control con trastornos funcionales gastrointestinales eran varones (60%), con una media de edad de 6.4 años. En 4 de los 5 participantes del grupo control con trastornos funcionales gastrointestinales el dolor abdominal fue periumbilical o suprapúbico y en 1, epigástrico; en 4 mejoró el dolor con las deposiciones y en 1 no hubo cambios. Dos niños refirieron náuseas y 1 presentó diarrea; en 2 el dolor interfirió en las actividades cotidianas o escolares.

## Discusión y conclusión

Comentan los autores que los resultados de su estudio avalan el concepto de que los trastornos funcionales gastrointestinales posinfecciosos constituyen un trastorno real en pediatría y la mayoría de los pacientes muestran un fenotipo compatible con síndrome del intestino irritable. Los datos obtenidos concuerdan con lo hallado en los adultos, que indicaron que el síndrome del intestino irritable, en particular con diarrea predominante, es el tipo más común de trastornos funcionales

gastrointestinales posinfecciosos. La edad y el sexo no representan factores de riesgo para la aparición de trastornos funcionales gastrointestinales posinfecciosos. La prevalencia de estos trastornos en los niños del grupo de gastroenteritis aguda fue del 36% y en el grupo control, del 11%. Los resultados indican que las bacterias involucradas comúnmente en los episodios de gastroenteritis aguda suelen relacionarse con el síndrome del intestino irritable posinfeccioso en los niños y que un alto porcentaje de pacientes pediátricos con gastroenteritis aguda presentan trastornos funcionales gastrointestinales con síntomas que pueden persistir años después del episodio infeccioso. Si bien los episodios de gastroenteritis aguda son casi siempre breves y autolimitados, los efectos a largo plazo rara vez son tenidos en cuenta.

Diversos investigadores hallaron un efecto beneficioso de los probióticos y de los antibióticos en el tratamiento de las infecciones gastrointestinales y los trastornos funcionales gastrointestinales, aunque la eficacia de estos últimos no se ha establecido.

En conclusión, se encontró un incremento significativo de los casos de trastornos funcionales gastrointestinales después de las infecciones gastrointestinales bacterianas agudas en los niños. Es necesaria la realización de estudios prospectivos más amplios para evaluar el papel de estas infecciones, así como el de las virales, en la aparición de trastornos funcionales gastrointestinales posinfecciosos, y para caracterizar a las poblaciones pediátricas con mayor riesgo de presentar estos trastornos.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2008  
www.siicsalud.com



**Sociedad Iberoamericana de  
Información Científica (SIIC)**

**Directora PEMC-SIIC**  
Rosa María Hermitte

**SIIC, Consejo de Dirección:**  
Edificio Calmer, Avda. Belgrano  
430 (C1092AAR),  
Buenos Aires, Argentina  
Tel.: +54 11 4342 4901  
comunicaciones@siicsalud.com  
www.siicinfo.com

Los textos de Acontecimientos Terapéuticos (AT) fueron seleccionados de la base de datos SIIC *Data Bases* por Gador SA. Los artículos de AT fueron resumidos objetivamente por el Comité de Redacción Científica de SIIC. El contenido de AT es responsabilidad de los autores que escribieron los textos originales. Los médicos redactores no emiten opiniones o comentarios sobre los artículos que escriben. Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio o soporte editorial sin previa autorización expresa de SIIC. Impreso en la República Argentina, junio de 2008. Colección Acontecimientos Terapéuticos (AT), Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11.723.