

Tratamiento de la dispepsia funcional y del síndrome del intestino irritable

Arnalich F.*
Martínez-Hernández P.L.*
Capitán C.F.*
Camacho J.*

RESUMEN

Los trastornos funcionales del aparato digestivo son muy frecuentes. La prevalencia del síndrome de dispepsia funcional y del síndrome del intestino irritable oscila alrededor de un 15 a 20% de la población general. Hasta ahora no se conoce bien su fisiopatología y tampoco se dispone de un tratamiento farmacológico suficientemente eficaz. En el síndrome de dispepsia funcional, diversos ensayos clínicos han demostrado que los fármacos procinéticos, supresores de la acidez gástrica y citoprotectores son más eficaces que el placebo. En el síndrome del intestino irritable, según las diferentes fases de la enfermedad en cada paciente, se han demostrado eficaces los laxantes formadores de masa fecal o dotados de acción osmótica lenta, los antidiarreicos opiodes, los anticolinérgicos y espasmolíticos. Sin embargo, es preciso conocer mejor la fisiopatología de estos síndromes para poder investigar terapias verdaderamente más eficaces.

PALABRAS CLAVE: Dispepsia funcional. Síndrome intestino irritable.

Inf Ter Sist Nac Salud 1998; 22: 1-8.

ABSTRACT

Functional disorders of the digestive system are quite frequent among the general population. The prevalence of functional dyspepsia and the irritable bowel syndrome in the general population approach 15 to 20%. So far, the pathophysiological mechanisms of such disorders remain poorly understood, and a universally effective drug therapy has not been found. Prokinetics, acid-suppressing agents and cytoprotective drugs have been found to be significantly better than placebo in reducing symptoms in patients with functional dyspepsia in several controlled clinical trials. Patients with the irritable bowel syndrome, according to the different stage of their disease, might benefit from treatment with laxatives, antidiarrhoeal agents, anticholinergics and spasmolytics. Nevertheless, a better understanding of the altered pathophysiological mechanisms of these syndromes are needed in order to search for more effective drug therapies.

KEY WORDS: Functional dyspepsia. Irritable bowel syndrome.

1. INTRODUCCIÓN

El **síndrome de dispepsia funcional (SDF)** puede ser definido como la presencia de episodios recurrentes de dolor abdominal, o de molestias poco precisas, localizadas preferentemente, aunque no exclusivamente, en epigastrio, de curso crónico con una duración variable de varios días a varias semanas (1). Por definición deben excluirse aquellas molestias relacionadas con enfermedades gastroduodenales concretas como la úlcera péptica, reflujo gastroesofágico o

cáncer gástrico, y también las afecciones pancreático-biliares como pancreatitis crónica y coledoclitiasis (2). La dispepsia funcional constituye uno de los problemas de salud más prevalentes en atención primaria, que afecta preferentemente a adultos a partir de la cuarta década de la vida con una similar distribución entre varones y mujeres. Diversos estudios epidemiológicos estiman una tasa de prevalencia próxima al 20% en los países occidentales (3).

El **síndrome del intestino irritable (SII)** es también un trastorno funcional digestivo que afecta preferentemente a mujeres entre la 3ª y 5ª décadas de la vida y se define por la aparición de dolor abdominal, variaciones del hábito intestinal y distensión abdominal, en ausencia de

(*) Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario «La Paz». Paseo de la Castellana 261. 28046 Madrid.

alteraciones estructurales, metabólicas o infecciosas identificables. Este síndrome constituye también un frecuente problema de salud en atención primaria, calculándose una prevalencia de 10-20% de la población española (4).

2. CLASIFICACIÓN SINDRÓMICA Y FISIOPATOLOGÍA DE LA DISPEPSIA FUNCIONAL

Talley y cols. en 1992 agruparon los síntomas de dispepsia funcional en los tres siguientes grupos:

- 1) síndrome seudoulceroso,
- 2) síndrome de dismotilidad, y
- 3) síndrome de seudorreflujo ácido (Tabla I).

• El *síndrome seudoulceroso* se define por la presencia de dolor epigástrico, o abdominal superior mal delimitado, que reúne dos de las siguientes características:

- a) que se alivia frecuentemente, o al menos en un 25% de las ocasiones, con la ingestión de comida y/o con la toma de antiácidos;
- b) aparición en los intervalos interprandiales o en el período postprandial tardío;
- c) presentación de madrugada de forma que interrumpe el descanso nocturno y despierta al paciente;
- d) curso crónico e irregular, con alternancias de intervalos asintomáticos superiores a un mes y períodos

sintomáticos de varias semanas. Estos síntomas son semiológicamente muy difíciles de diferenciar de los derivados de la verdadera úlcera péptica, y de ahí el nombre que se ha propuesto para englobar a este síndrome.

• El *síndrome de dismotilidad* se caracteriza por la presencia de dos o más de los siguientes síntomas:

- a) sensación de disconfort o malestar epigástrico de presentación postprandial, o que se incrementa tras la ingestión de leche o después de las comidas;
- b) sensación de disconfort o malestar epigástrico que se alivia con el eructo;
- c) flatulencia con expulsión aislada de gas anal dos o más veces al día;
- d) episodios de náuseas y vómitos que se repiten sin causa desencadenante aparente al menos una vez al mes;
- e) sensación de plenitud postprandial y saciedad precoz que determina a medio o largo plazo anorexia y adelgazamiento.

• El *síndrome de seudorreflujo ácido* se presenta como una sensación de dolor epigástrico o malestar abdominal superior que se acompaña de pirosis o sensación de acidez retroesternal, y que aparece después de las comidas o en los intervalos postprandiales de forma recurrente, con una frecuencia de al menos un episodio por semana.

Evidentemente ésta es una clasificación simplificada de la sintomatología más característica de la llamada dispepsia

TABLA I
CLASIFICACIÓN FUNCIONAL DEL SÍNDROME DE DISPEPSIA FUNCIONAL (SDF)

<p>1) SÍNDROME SEUDOULCEROSO: Dos o más de los siguientes síntomas en ausencia demostrada de úlcus péptico mediante endoscopia y/o radiología:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) epigastralgia que se alivia frecuentemente, al menos un 25% de las ocasiones, con las comidas y/o toma de antiácidos; b) aparición en los intervalos interprandiales o en el período postprandial tardío; c) presentación de madrugada de forma que interrumpe el descanso nocturno y despierta al paciente; d) curso crónico e irregular, con alternancias de intervalos asintomáticos superiores a un mes y períodos sintomáticos de varias semanas. <p>2) SÍNDROME DE DISMOTILIDAD: dos o más de los siguientes síntomas:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) sensación de disconfort o malestar epigástrico de presentación postprandial, o que se incrementa tras la ingestión de leche o después de las comidas; b) sensación de disconfort o malestar epigástrico que se alivia con el eructo; c) flatulencia con expulsión aislada de gas anal dos o más veces al día; d) episodios de náuseas y vómitos que se repiten sin causa desencadenante aparente al menos una vez al mes; e) sensación de plenitud postprandial y saciedad precoz que determina a medio o largo plazo anorexia y adelgazamiento. <p>3) SÍNDROME DE SEUDORREFLUJO ÁCIDO: uno de los siguientes síntomas en ausencia demostrada de reflujo esófago-gástrico mediante endoscopia:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) sensación de dolor epigástrico o malestar abdominal superior que se acompaña de pirosis o sensación de acidez retroesternal; b) aparición después de las comidas o en los intervalos postprandiales de forma recurrente, con una frecuencia de al menos un episodio por semana.

funcional, pero con frecuencia se encuentran pacientes que refieren una sintomatología combinada no encuadrable en ninguna de estas formas antes definidas. También existe una considerable superposición entre las molestias de dispepsia funcional y las derivadas del síndrome del intestino irritable, que se describen en el apartado siguiente.

El diagnóstico del SDF debe sospecharse mediante los datos de la historia clínica, aunque es necesario realizar una gastroduodenoscopia, o al menos una exploración gastroduodenal baritada, para excluir la existencia de úlcera péptica, esofagitis de reflujo, espasmos esofágicos o gastritis crónica.

Desde el punto de vista fisiopatológico se admite que estos pacientes pueden presentar una anormal percepción dolorosa de las sensaciones de distensión o de retracción de las vísceras digestivas, frecuentemente acompañada de sensación precoz de plenitud probablemente relacionada con una excesiva liberación postprandial de colecistoquinina (5). Igualmente se postula que estos pacientes pueden tener una menor capacidad de protección mucosa ante la acción irritante del ácido clorhídrico gástrico, de modo que ante transgresiones alimentarias relativamente banales pueden presentar episodios de gastritis superficial (6). Además este síndrome se relaciona con diferentes factores psicosociales que influyen en su manifestación clínica. Aunque algunos estudios han indicado una prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* próxima al 50% en estos pacientes, dicha cifra es similar a la tasa de prevalencia de infección por *H. pylori*

en la población completamente asintomática, lo cual descarta cualquier posible papel etiológico de dicha bacteria en la dispepsia funcional (3).

3. CLASIFICACIÓN FUNCIONAL Y FISIOPATOLOGÍA DEL SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE (SII)

El diagnóstico del SII se puede realizar mediante una buena historia clínica siempre que se cumplan los dos siguientes criterios mayores establecidos por consenso en la Reunión de Roma, habitualmente acompañados por uno de los menores (7) (Tabla II).

• **Criterios diagnósticos mayores:**

- 1) Presencia de dolor abdominal recurrente durante al menos tres meses que se alivia con la defecación, o se acompaña de variabilidad en el número de deposiciones diarias y en la consistencia de las heces;
- 2) Alteraciones de la defecación presentes al menos en el 25% de las ocasiones, incluyendo dos o más de los siguientes síntomas:
 - a) alteración en la frecuencia defecatoria;
 - b) alteración en la consistencia de las heces (duras/«seltas»/líquidas);
 - c) alteraciones en la defecación (urgencia defecatoria o de esfuerzo; sensación de evacuación incompleta);
 - d) presencia de moco en las heces.

**TABLA II
CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL SÍNDROME DE INTESTINO IRRITABLE**

<p>• CRITERIOS DE MANNING</p> <ol style="list-style-type: none"> a) Dolor abdominal que se alivia con la defecación. b) Aumento de frecuencia del número de deposiciones y/o disminución de su consistencia, con aparición de dolor. c) Distensión abdominal visible. d) Presencia de moco en heces. e) Sensación de vaciamiento incompleto tras la defecación. <p>• CRITERIOS DE ROMA</p> <p>Deberían cumplirse dos de los siguientes criterios mayores, habitualmente acompañados por uno de los menores.</p> <p>Criterios diagnósticos mayores:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Presencia de dolor abdominal recurrente durante al menos tres meses que se alivia con la defecación, o se acompaña de variabilidad en el número de deposiciones diarias y en la consistencia de las heces; 2) Alteraciones de la defecación presentes al menos en el 25% de las ocasiones, incluyendo dos o más de los siguientes síntomas: <ol style="list-style-type: none"> a) alteración en la frecuencia defecatoria; b) alteración en la consistencia de las heces (duras/«seltas»/líquidas); c) alteraciones en la defecación (urgencia defecatoria o de esfuerzo; sensación de evacuación incompleta); d) presencia de moco en las heces; <p>Criterios menores:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Distensión abdominal visible y objetivada; 2) Flatulencia.

Modificado de Thompson et al. 1992. (7)

- **Criterios menores:**

- 1) Distensión abdominal visible y objetivada;
- 2) Flatulencia.

El médico deberá excluir mediante la historia clínica la existencia de datos sugestivos de enfermedad orgánica tales como la presencia de fiebre, hemorragia digestiva o alteraciones en la exploración física. Además siempre es necesario excluir la existencia de otros procesos, por lo que deberá realizarse un examen fecal (cultivo, hemorragia oculta, investigación de huevos y parásitos), rectosigmoidoscopia y test de tolerancia a la lactosa o ensayo terapéutico con dieta exenta en lactosa.

Desde un punto de vista funcional se puede clasificar la variada sintomatología característica del SII en tres patrones semiológicos según predomine el dolor abdominal, el estreñimiento o la diarrea, respectivamente (8). La fisiopatología del SII permanece mal conocida aunque se admite que las alteraciones colónicas subyacentes son principalmente la hiperexcitabilidad motora y la hiperestesia esplácnica. No obstante, en los pacientes con SII se pueden detectar numerosas alteraciones en la motilidad o en la sensibilidad del intestino delgado, el colon y el recto (9-11). Estas alteraciones varían mucho de un paciente a otro, indicando el carácter heterogéneo del síndrome, que posiblemente englobe subgrupos dispares de pacientes con diferentes factores etiológicos y patogénicos.

4. TRATAMIENTO GENERAL DE LOS TRASTORNOS FUNCIONALES DIGESTIVOS

El tratamiento de estos trastornos debe perseguir dos objetivos: modificar los factores psicológicos y combatir los síntomas somáticos. Diversos estudios han demostrado que la **psicoterapia de apoyo** a corto plazo posee efectos beneficiosos prolongados. Es fundamental advertir a estos pacientes de la frecuente coexistencia de rasgos psicopatológicos menores que pueden ser detectados y tratados por el propio médico de atención primaria, o bien por el psiquiatra cuando tengan una mayor entidad (trastornos de la personalidad, hipocondría, neurosis, histeria, etc). El médico de atención primaria o el internista también deben proporcionar una explicación inteligible y personalizada acerca de los mecanismos de aparición de los síntomas, y educar al paciente para que aprenda a detectar los factores desencadenantes y pueda enfrentarse a ellos. Es conveniente programar visitas mensuales de seguimiento durante los 6-12 meses iniciales, para resaltar el interés continuado del médico y tranquilizar al paciente.

5. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL SÍNDROME DE DISPEPSIA FUNCIONAL (SDF)

El tratamiento farmacológico del SDF deberá ser *individualizado* en cada paciente atendiendo a la sintomatología predominante. Así, en los pacientes con

síntomas de dismotilidad gastroduodenal estará indicado el empleo de agentes procinéticos, en tanto que los fármacos antisecretores ácidos y protectores de mucosa deben ser utilizados en pacientes con predominio de síntomas de seudorreflujo ácido y/o pseudoúlcera péptica. En la Tabla III se muestra un esquema de la utilización terapéutica de estos fármacos (12).

5.1. FÁRMACOS PROCINÉTICOS

Mejoran el tránsito del bolo alimenticio a través del tubo digestivo, aumentando la motilidad o mejorando la coordinación motora, y por lo tanto pueden ser eficaces en el tratamiento de una gran variedad de trastornos de la motilidad. Aproximadamente entre el 25-50% de los pacientes con SDF padecen un cierto grado de gastroparesia, y hasta en un 10-15% existe una incoordinación de la motilidad duodeno-yeyunal (7), por lo que este grupo de pacientes se beneficiarán del tratamiento con fármacos procinéticos. Estos agentes pueden dividirse en dos grupos: a) con actividad antidopaminérgica: *metoclopramida*, *cleboprida* y *domperidona*; y b) sin actividad antidopaminérgica: *cisaprida* y *cinitaprida* (13).

a) *Fármacos procinéticos con actividad antidopaminérgica.*

Los receptores dopaminérgicos (D₂) están distribuidos a lo largo del tracto gastrointestinal, y se propuso que su bloqueo estimularía la motilidad gastrointestinal superior. Actualmente se duda del papel fisiológico de la dopamina en el sistema nervioso entérico, y se ha visto que no existe correlación entre la intensidad de la acción bloqueante D₂ y la actividad procinética. La metoclopramida y cleboprida, a diferencia de la domperidona, son también agonistas de los receptores de serotonina tipo 5-HT₄, situados preferentemente en las terminaciones presinápticas del plexo mientérico, y su activación está seguida de liberación de acetilcolina que potenciaría el peristaltismo anterógrado gastroduodenal. La *metoclopramida* y la *cleboprida* atraviesan fácilmente la barrera hematoencefálica y su acción anti-D₂ se ejerce también, aunque en mucho menor grado en el SNC. Por ello puede estimular la secreción de prolactina por la hipófisis y provocar galactorrea y/o amenorrea, facilitar la producción de movimientos anormales por bloqueo dopaminérgico en el núcleo neostriado (discinesia), y reprimir la activación del centro del vómito en la zona quimiorreceptora del área postrema bulbar. A las dosis empleadas para el tratamiento del SDF, que son siempre moderadas y oscilan entre 30-60 mg/día de metoclopramida y de 1.5-2 mg/día de cleboprida, respectivamente, repartidas en tres o cuatro tomas, estos posibles efectos secundarios son de presentación excepcional.

La *domperidona* actúa exclusivamente como bloqueante selectivo periférico de los receptores D₂ puesto que no atraviesa la barrera hematoencefálica, y también en el área postrema bulbar que no está aislada por

TABLA III
FARMACOTERAPIA DE ELECCIÓN EN EL SÍNDROME DE DISPEPSIA FUNCIONAL

<p>1) SÍNDROME SEUDOULCEROSO:</p> <p>a) Antihistamínicos H₂: cimetidina (600-800 mg/día), ranitidina (150-300 mg/día); famotidina (20-40 mg/día); roxatidina (75-150 mg/día); y ebrotidina (400 mg/día).</p> <p>b) Inhibidores de la bomba de protones de la célula parietal gástrica: omeprazol (20 mg/día); lansoprazol (30 mg/día) y pantoprazol (40 mg/día).</p> <p>c) Fármacos protectores de mucosa: subcitratado de bismuto coloidal (240 mg cada 12 horas); sucralfato (1 gramo cada 6 horas); misoprostol (200 mg cada 6 horas); y acexamato de cinc (300 mg tres veces al día).</p> <p>2) SÍNDROME DE DISMOTILIDAD:</p> <p>a) Fármacos procinéticos con actividad antidopaminérgica: 30-60 mg/día de metoclopramida, ó 1.5-2 mg/día de cleboprida, ó 10-20 mg de domperidona cada 8 horas, administrada 15-30 minutos antes de las comidas.</p> <p>b) Fármacos procinéticos sin actividad antidopaminérgica: cisaprida a dosis de 10 mg, administrados tres veces al día 30 minutos antes de las comidas, o cinitaprida a dosis de 1 mg tres veces al día administrado unos 15 minutos antes de las comidas.</p> <p>3) SÍNDROME DE SEUDORREFLUJO ÁCIDO:</p> <p>a) Antihistamínicos H₂: cimetidina (600-800 mg/día), ranitidina (150-300 mg/día); famotidina (20-40 mg/día); roxatidina (75-150 mg/día); y ebrotidina (400 mg/día).</p> <p>b) Inhibidores de la bomba de protones de la célula parietal gástrica: omeprazol (20 mg/día); lansoprazol (30 mg/día) y pantoprazol (40 mg/día).</p>

la barrera hematoencefálica. Sin embargo, carece de la acción agonista de receptores 5-HT₄, por lo que su efecto procinético es más limitado. Se emplea a una dosis oral de 10-20 mg cada 8 horas, administrada 15-30 minutos antes de las comidas. Las reacciones adversas son escasas. La actividad antiemética es similar, pero el efecto procinético es algo inferior al conseguido con los anteriores.

b) Fármacos procinéticos sin actividad antidopaminérgica.-

Ejercen una marcada acción agonista en los receptores 5-HT₄ del plexo mientérico, tanto en el tracto gastrointestinal superior (esófago, estómago y duodeno) como inferior. Por lo tanto muestra una acción procinética generalizada más potente. La *cisaprida* aumenta la presión del esfínter esofágico inferior y del peristaltismo esofágico, con lo que consigue reducir el reflujo gastroesofágico. También mejora la coordinación de la motilidad antroduodenal. Está indicado en los pacientes con SDF que padecen síntomas de seudorreflujo ácido o que presentan el síndrome de dismotilidad. Se administra a dosis de 10 mg, administrados tres veces al día 30 minutos antes de las comidas.

La *cinitaprida* posee débil actividad anti-D₂ e intensa acción agonista 5-HT₄ por lo que sus efectos procinéticos son similares a los de la *cisaprida*. Se puede administrar a dosis de 1 mg tres veces al día administrado unos 15 minutos antes de las comidas.

La duración del tratamiento no está bien definida en los diferentes ensayos clínicos disponibles, aunque se

admite que el tratamiento debe ser limitado a sólo varias semanas en tanto sean operativos los cambios en el estilo de vida (por ejemplo, abandono de café, alcohol y tabaco, etc) y la psicoterapia de apoyo. La incidencia de recaídas tras la interrupción del tratamiento no es bien conocida pero no justifica un tratamiento prolongado dado que el curso clínico del padecimiento es siempre benigno y exento de complicaciones.

5.2. FÁRMACOS ANTISECRETORES ÁCIDOS Y PROTECTORES DE LA MUCOSA

Una mayoría de pacientes con SDF presentan síntomas que recuerdan el síndrome ulceroso péptico y se beneficiarán del empleo de agentes antisecretos ácidos y protectores de la mucosa.

5.2.1. Antihistamínicos H₂

Existen en el mercado español cinco moléculas diferentes (*cimetidina, ranitidina, famotidina, roxatidina* y *ebrotidina*) que compiten con la histamina de forma específica y reversible a nivel del receptor H₂ encargado de estimular la producción de ácido clorhídrico por la célula parietal. La *cimetidina* a dosis de 600-800 mg/día vía oral posee una potencia antisecretora equivalente a 150 mg de *ranitidina* y a 20 mg de *famotidina*. Sin embargo, desde un punto de vista terapéutico, esta diferencia en potencia no implica diferencias en el grado de disminución de la producción ácida, y debe tenerse sólo en cuenta para calcular la dosis de cada producto necesaria para conseguir

un mismo nivel de eficacia. La administración por la mañana y antes de acostarse de 150 mg de ranitidina, ó 600 mg de cimetidina, consiguen una reducción de la secreción ácida nocturna próxima al 70%, y valores inferiores en la secreción diurna. La administración de una dosis única de 40 mg de famotidina antes de acostarse determina una disminución del 90% de la secreción ácida nocturna.

La ebrotidina es un nuevo antagonista de los receptores H₂ que combina una acción antisecretora con un probable efecto protector de la mucosa gástrica derivado de su capacidad estimulante de la actividad proliferativa de las células epiteliales y de incrementar la concentración de sulfomucinas y fosfolípidos del moco gástrico, propiedades fisicoquímicas. Sin embargo no se disponen de suficientes estudios clínicos comparativos entre ebrotidina y otros fármacos anti-H₂.

Ninguno de estos agentes reduce la concentración de pepsina en la secreción gástrica, y tampoco modifica la velocidad de vaciado gástrico, la presión del esfínter esofágico inferior, ni la secreción pancreática. Por lo tanto no reducen la capacidad digestiva gástrica y su empleo en pacientes con SDF, particularmente aquellos pacientes con sintomatología pseudolucerosa, se ha demostrado útil. Se dispone de una mayor experiencia clínica con los primeros fármacos comercializados (cimetidina, y ranitidina), pero la *eficacia clínica* debe ser *similar* con todos ellos. De todos modos, en un meta-análisis que recoge diferentes ensayos clínicos que comparan estos fármacos con la utilización de placebo, se ha comprobado que la tasa de respuesta es sólo un 20% superior a la obtenida con placebo (14). De ahí que el tratamiento antisecretor deba siempre reservarse para casos bien individualizados y durante períodos de tiempo no superiores a 4 semanas, para evitar la aparición de hipersecreción ácida de rebote tras la interrupción de la medicación. Además, en estos pacientes tan susceptibles a padecer trastornos funcionales motores digestivos, parece imprudente una administración más prolongada que pueda favorecer la colonización bacteriana gastroduodenal por gérmenes de los alimentos, o procedentes de la boca, al suprimir la barrera defensiva química que supone el ácido clorhídrico gástrico, con el potencial riesgo de aparición de trastornos intestinales por sobrecrecimiento bacteriano.

5.2.2. *Inhibidores de la bomba de protones de la célula parietal gástrica*

Están comercializados en nuestro país tres fármacos de este grupo: *omeprazol*, *lansoprazol* y *pantoprazol*, que poseen propiedades farmacológicas muy similares. Estos agentes son profármacos que no interaccionan directamente con la bomba de protones sino que actúan por sus metabolitos activos mediante su unión a los grupos sulfhidrilo de la enzima ATPasa-H⁺/K⁺ y forman un complejo inhibitorio prácticamente irreversible. Dado que la semivida de esta enzima es superior a 18 horas, el efecto inhibitorio sobre la secreción de H⁺ se mantiene a lo largo

del día con una dosis única por la noche (20 mg de omeprazol, 30 mg de lansoprazol, ó 40 mg de pantoprazol).

La eficacia de estos fármacos en pacientes con SDF no está todavía contrastada en ensayos clínicos comparados con placebo, aunque cabe suponer una similar eficacia a la conseguida con antagonistas H₂. De igual modo su empleo deberá limitarse a períodos inferiores a 4 semanas y para casos bien individualizados.

5.2.3. *Fármacos protectores de mucosa*

En nuestro país disponemos de cuatro grupos de fármacos. El *subcittrato de bismuto coloidal* precipita sobre la superficie mucosa ulcerada y ejerce una actividad antibacteriana sobre el *Helicobacter pylori*. El *sucralfato* es una compleja sal de sacarosa, sulfato e hidróxido de aluminio que a pH ácido se polimeriza y se adhiere selectivamente a las proteínas del cráter mucoso ulcerado e impide la acción lesiva del ácido y la pepsina. Se ha empleado en estos pacientes a dosis de 1 gramo cada 6 horas, con una eficacia similar a la de ranitidina a dosis de 150 mg cada doce horas (15). El *misoprostol*, análogo de la prostaglandina PGE₁, incrementa la producción de moco y bicarbonato, estabiliza los lisosomas celulares y estimula la proliferación celular tras la agresión, y puede emplearse a dosis de 200 mg cada 6 horas aunque no se disponen de estudios clínicos de eficacia comparada con otros antisecretores o citoprotectores, ni con placebo, en el tratamiento de pacientes con dispepsia funcional. El *acexamato de zinc* a dosis de 300 mg tres veces al día estimula la producción de moco e inhibe ligeramente la secreción ácida, pero tampoco ha sido empleado en ensayos clínicos controlados con placebo en estos pacientes.

6. TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE

Antes de comentar la utilización de los diferentes fármacos empleados en el tratamiento, es preciso mencionar la alta tasa de respuesta que presentan estos pacientes cuando son tratados con placebo, de modo que puede observarse una remisión duradera de la sintomatología hasta en un 30-65% de los casos (16). Ello apoya la importancia de los factores psicológicos subyacentes en el desencadenamiento de la sintomatología. El elemento principal del tratamiento es un médico comprensivo que sepa escuchar al paciente, y accesible para mantener en todo momento una buena relación de confianza.

El segundo factor más importante en el tratamiento es asegurar una adecuada higiene de la alimentación. El aumento de fibra en la dieta aumenta el volumen de las heces y el número de deposiciones, así como la sensación de plenitud. Además el médico debe recomendar la utilización progresiva de salvado de trigo, por ejemplo en forma de copos o galletas, o bien cucharadas de granulado, empezando con una dosis de 15-20 g/día hasta alcanzar 50-75 g/día.

El tratamiento farmacológico suele ser poco eficaz a largo plazo, ya que las remisiones que induce son, en general, transitorias y probablemente en parte relacionadas con la gran influenciabilidad de estos pacientes por la relación con el médico que le atiende, lo que explicaría la elevada tasa de respuesta a la administración de placebo que en algunos ensayos clínicos asciende hasta un 70% (15). No obstante, en la actualidad se dispone de algunos fármacos que pueden ser útiles para ciertas indicaciones específicas correspondientes a las diferentes fases de la enfermedad. En la Tabla IV se resume un esquema de aplicación terapéutica en estos pacientes.

6.1. LAXANTES

En estos pacientes sólo están indicados dos grupos concretos de laxantes, que son: **a) agentes formadores de masa fecal**, y **b) laxantes osmóticos de acción lenta**. Las principales sustancias del primer grupo son la *metilcelulosa*, *cutículas* y el mucílago de *Plantago ovata* (Ispaghula husk) y preparados de *Psyllium*. Se administra por vía oral a dosis de 2-6 cucharaditas de granulados distribuidas a lo largo del día. El segundo grupo incluye la *lactulosa*, que es un disacárido de galactosa y fructosa, y el *lactitol*, que es un disacárido de galactosa y sorbitol. Estos productos no se absorben en el intestino delgado y alcanzan el colon donde son metabolizados por las bacterias, originando ácidos grasos de cadena corta, CO₂ e hidrógeno. La acumulación de estos productos no sólo reduce el pH luminal, lo que estimula la contractilidad de la pared intestinal, sino que también ejerce una acción osmótica lenta que aparece varios días después de su administración. La dosis laxante de

lactulosa es de 10-20 g/día (15-30 ml), y del lactitol 35 g en 250 ml de agua. En algunos pacientes pueden producir flatulencia y provocar dolores cólicos de modo que es preferible empezar con dosis bajas y aumentar la dosis muy progresivamente.

6.2. ANTAGONISTAS COLINÉRGICOS Y ESPASMOLÍTICOS

Los **anticolinérgicos muscarínicos** son fármacos capaces de bloquear la acción de la acetilcolina sobre sus receptores muscarínicos presentes en el músculo liso intestinal y las glándulas exocrinas. Sobre la motilidad intestinal, reducen significativamente el tono muscular y la frecuencia y amplitud de las contracciones, lo que redundará en un enlentecimiento del tránsito intestinal. Se prefieren compuestos con nitrógeno (N) cuaternario que supuestamente actúan más selectivamente en los plexos ganglionares mientéricos (13). El efecto espasmolítico del *bromuro de butilscopolamina*, solo o asociado a tiamazol (metimazol) u oxazepam ha sido muy utilizado con éxito en pacientes con SII durante las fases de hipermotilidad acompañada de espasmos y diarrea motora. Otros preparados utilizados con éxito son el *bromuro de otilonio* a dosis de 40 mg administrados cada 8 horas, y el *bromuro de pimaverio* 50 mg cada 8 horas.

Otro grupo farmacológico aplicado con éxito en los pacientes con SII durante las fases de hipermotilidad intestinal son los **espasmolíticos no anticolinérgicos**, de acción directa sobre la fibra muscular lisa. Entre ellos se encuentra la *papaverina*, *mebeverina* (a dosis de 135 mg cada 8 horas), *pramiverina* (sola o asociada con metamizol), y *trimebutina* a dosis de 200-300 mg/día repartidos en dos ó 3 dosis (15).

TABLA IV
FARMACOTERAPIA DEL SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE

<ul style="list-style-type: none"> • FASES DE PREDOMINIO DEL «ESTREÑIMIENTO» <ul style="list-style-type: none"> a) Agentes formadores de masa fecal: metilcelulosa, cutículas y el mucílago de <i>Plantago ovata</i> (ispaghula husk) y preparados de <i>Psyllium</i>. Se administran por vía oral a dosis de 2-6 cucharaditas de granulados distribuidas a lo largo del día. b) Laxantes osmóticos de acción lenta: lactulosa (10-20 g/día ó 15-30 ml), y lactitol (35 g/día en 250 ml de agua). c) Fármacos procinéticos sin actividad antidopaminérgica: cisaprida a dosis de 10 mg cada 8 horas, 30 minutos antes de las comidas; o cinitaprida a dosis de 1 mg tres veces al día. • FASES DE PREDOMINIO DE «DIARREA» Loperamida, 2-4 mg cada 6-8 horas (máximo 10-12 mg/día). Difenoxolato 2.5-5 mg dos o tres veces al día. • FASES DE «DOLOR ABDOMINAL» <ul style="list-style-type: none"> a) Espasmolíticos anticolinérgicos: butilbromuro de hioscina, 30-60 mg/día; bromuro de otilonio, 40 mg administrados cada 8 horas; bromuro de pimaverio, 50 mg cada 8 horas. b) Espasmolíticos no anticolinérgicos: papaverina (30 mg tres veces al día), mebeverina (135 mg cada 8 horas), pramiverina (sola o asociada con metamizol), y trimebutina (200-300 mg día repartidos en dos ó 3 dosis).

6.3. FÁRMACOS ANTIDIARRÉICOS

Durante las fases de franca diarrea pueden emplearse sintomáticamente los *opioides antidiarréicos*, aunque siempre a dosis bajas y por intervalos breves de tratamiento. La *loperamida* es un derivado estructural de la petidina que reúne una acción antipropulsora intestinal, y un efecto antisecretor intenso mediado por la inhibición de la acción de las prostaglandinas sobre la mucosa intestinal. Además incrementa el tono del esfínter anal y mejora la continencia fecal. La dosis habitualmente empleada es de 2 mg tres veces al día, aunque puede aumentarse hasta 8-10 mg/día para reducir la frecuencia de defecación a 2 deposiciones diarias. El *difenoxolato* es otro opioide derivado de la meperidina que puede emplearse a dosis bajas de 2.5-5 mg dos o tres veces al día, por intervalos de breve duración (13).

BIBLIOGRAFÍA

1. Colin-Jones DG, Bloom B, Bodemar G, Crean G, Freston J et al. Management of dyspepsia: report of a working party. *Lancet* 1988; I: 576-579.
2. Talley NJ, Colin-Jones D, Koch KL, Koch M, Nyrén O et al. Functional dyspepsia a classification with guidelines for diagnosis and management. *Gastroenterology International* 1991; 4: 145-160.
3. Talley NJ, Zinsmeister AR, Schlek CD, Melton LJ. Dyspepsia and dyspepsia subgroups: a population-based study. *Gastroenterology* 1992; 102: 1259-1268.
4. Moreno-Osset E, Minguez M, Mora F, Tomás-Ridocci M, Benages A. Síndrome del intestino irritable. *Gastroenterol Hepatol* 1989; 12 (supl 1): 58-71.
5. Malagelada JR. Gastrointestinal motor disturbances in functional dyspepsia. *Scand J Gastroenterol* 1991; 26 (suppl 182): 29-32.
6. Talley NJ, Phillips SF. Non-ulcer dyspepsia: potential causes and pathophysiology. *Ann Intern Med* 1988; 108: 865-879.
7. Thompson WG, Creed F, Drossman DA, Heaton KW, Mazzaca G. Functional bowel disorders and functional abdominal pain. *Gastroenterology International* 1992; 5: 90-105.
8. Zighelboim J, Talley NJ. What are functional bowel disorders? *Gastroenterology* 1993; 104: 1196-1201.
9. Lynn RB, Friedmann LS. Current concepts: irritable bowel syndrome. *N Engl J Med* 1993; 329: 1940-1945.
10. Christensen J. Pathophysiology of the irritable bowel syndrome. *Lancet* 1993; 1: 51-53.
11. Schmidt T, Hackelsberger R, Widmer C, Meisel C, Pfeiffer A, Kaes H. Ambulatory 24-hour jejunal motility in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 581-589.
12. Holtmann G, Talley NJ. Functional dyspepsia: current treatment recommendations. *Drugs* 1993; 45: 918-930.
13. Flórez J, Esplugues JV. Farmacología del aparato digestivo. En «*Farmacología humana*», director J Flórez; editorial Masson S.A., 3ª edición, Barcelona 1997. Capítulos 44 y 45, págs. 733-784.
14. Farup PG, Larsen S, Ulshagen K, Osnes M. Ranitidine for non-ulcer dyspepsia. A clinical study of the symptomatic effect of ranitidine and a classification and characterization of the responders to treatment. *Scand J Gastroenterol* 1991; 26: 1209-1216.
15. Misra SP, Dwivedi M, Misra V, Agarwal SK. Sucralfate versus ranitidine in non-ulcer dyspepsia: results of a prospective randomized open, controlled trial. *Indian J Gastroenterol* 1992; 11: 7-8.
16. Pattee PI, Thompson WG. Drug treatment of the irritable bowel syndrome. *Drugs* 1992; 44: 200-206.
17. Moreno-Osset E, Ballester Fayos J. Síndrome del intestino irritable. En «*Medicina Interna*», directores J Rodés y J Guardia. Editorial Masson S.A., 1ª edición. Barcelona 1997; págs. 1383-1387.