

LEVOSULPIRIDE Y DOMPERIDONA EN EL TRATAMIENTO DE LA DISPEPSIA FUNCIONAL: ESTUDIO COMPARATIVO

Juan C González*

RESUMEN: *Objetivo:* Comparar la eficiencia en la reducción de los síntomas de pacientes diagnosticados mediante los criterios de Roma III con el diagnóstico de dispepsia funcional, a las 4 semanas de estar tomando levosulpiride o domperidona. *Método:* Se incluyeron 105 pacientes que consultaron con los síntomas de dispepsia funcional, al Servicio de Gastroenterología del Hospital Universitario de Caracas, que cumplían con los criterios de ROMA III, en un estudio prospectivo aleatorio. A todos se les realizó gastroscopia y biopsia para diagnosticar *Helicobacter pylori*. Tiempo de duración del estudio por cada paciente 30 días. Tiempo total del estudio 6 meses de noviembre de 2006 a abril de 2007. *Resultados:* El 94,28 % de los pacientes que recibieron levosulpiride reportaron síntomas leves o ausentes en comparación con el 71,42 % del grupo que recibió dinoprostona y el 14,28 % del grupo control. *Conclusión:* Levosulpiride es más eficaz que domperidona en el control de los síntomas de dispepsia funcional en los pacientes estudiados. Las drogas comparadas no presentaron efectos adversos severos. Levosulpiride, debería considerarse entre los fármacos de elección en el tratamiento de la dispepsia funcional.

Palabras clave: *Dispepsia, Dispepsia funcional, Dispepsia no ulcerosa.*

ABSTRACT: *Objective:* Compare efficiency in the reduction of symptoms of patients diagnosed according Rome III classification of functional dyspepsia, for 4 weeks of are taking Levosulpiride or Domperidona.

Methods: Were included 105 patients that consulted with the symptoms of Functional Dyspepsia, to the Service of Gastroenterology of the University Hospital of Caracas, in a study prospective randomized. To all they are carried out Gastroscopy and biopsy to diagnose *Helicobacter Pylori*. Time of duration of the study for each patient 30 days. Total time of the study 6 months of November of 2006 to April of 2007. *Results:* 94.28 % of patients that received Levosulpiride was asymptomatic, comparing with 71.42 % Domperidona group and 14.28 % Control group. *Conclusion:* Levosulpiride is more effective than Domperidona in the control of the symptoms of functional dyspepsia in the studied patients. The compared drugs didn't present severe adverse effects. Levosulpiride, it should be considered among the drugs of choice for the treatment of the functional dyspepsia.

Key words: *Dyspepsia, Functional dyspepsia, Noulcer dyspepsia.*

INTRODUCCIÓN

La dispepsia es una causa común de consulta en la práctica clínica, reportándose una incidencia mundial de 25 % en países occidentales⁽¹⁾.

El término dispepsia ha sido definido como una sensación de molestia crónica o recurrente, que se

caracteriza por saciedad temprana al comer, llenura posprandial, náuseas, vómitos y distensión abdominal superior⁽²⁾. Estos criterios clínicos condicionan que la dispepsia, pueda ser confundida como parte de otras enfermedades de las vías digestivas, pero también su diversidad de síntomas, pueden ser debidos a enfermedad úlcero-péptica, enfermedad de reflujo gastroesofágico o cáncer gástrico. Más de un 60 % de los pacientes no tienen estas enfermedades y quedan con el diagnóstico de

* Profesor Asociado. Cátedra de Gastroenterología. Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela.

Recibido: 05-06-07

Aceptado: 03-10-07

dispepsia funcional, esto es lo que determina que cuando el médico hace el diagnóstico de dispepsia funcional, está haciendo el diagnóstico de una enfermedad funcional de las vías digestivas, que tiene un soporte diagnóstico clínico en los criterios de Roma III.

Los criterios de Roma III⁽³⁾, consideran que el paciente con diagnóstico de dispepsia funcional tiene por los menos durante 3 meses en los últimos 6 meses 1 o más síntomas de: llenura posprandial, saciedad precoz, dolor en epigastrio, acidez, sin ninguna lesión orgánica y con una endoscopia normal.

Algunos autores reportan que aproximadamente 40 % de los pacientes con dispepsia funcional tiene retardo en el vaciamiento gástrico⁽⁴⁾. Sin embargo, es polémico si un perfil de síntoma específico es asociado con el retardo en el vaciamiento gástrico y si los cambios en el vaciamiento gástrico pueden predecir la mejora del síntoma en la dispepsia funcional⁽⁵⁾. Se acepta que además del vaciamiento gástrico la acomodación del contenido gástrico tiene gran importancia, esto demostrado por estudios que evalúan la acomodación y el vaciamiento gástrico^(6,7).

Se sabe además que las concentraciones elevadas de dopamina en el tracto gastrointestinal, producen un notable efecto inhibitorio sobre la motilidad.

La dopamina actúa sobre los receptores dopaminérgicos D2 inhibitorios, reduce el tono del esfínter esofágico inferior (EEI), el tono gástrico y la presión intragástrica e inhibe la coordinación gastroduodenal⁽⁸⁾.

Esto es lo que pudiera explicar la eficiencia del tratamiento médico de la dispepsia funcional con fármacos antidopaminérgicos como los procinéticos, que puedan bloquear el efecto de la dopamina.

Los procinéticos antidopaminérgicos D2 conocidos son: Cisapride (sacado de la farmacopea por efectos adverso severos), metoclopramide, domperidona y levosulpiride.

El objetivo de este trabajo es comparar la eficiencia en la reducción de los síntomas de pacientes diagnosticados mediante los criterios de Roma III con el diagnóstico de dispepsia funcional, a las 4 semanas de tratamiento con levosulpiride o domperidona.

MÉTODO

Se incluyeron 105 pacientes que consultaron con los síntomas de dispepsia funcional, al Servicio de Gastroenterología del Hospital Universitario de Caracas, que cumplieran con los criterios de ROMA III, en un

estudio prospectivo aleatorio, entre noviembre de 2006 y abril de 2007. A todos se les realizó gastroscopia y biopsia para diagnosticar *Helicobacter pylori*. La duración del estudio fue de 30 días para cada paciente.

No se incluyeron pacientes con diagnósticos previos de enfermedad ulcero péptica, enfermedad por reflujo gastroesofágico, cáncer gástrico, intervenciones quirúrgicas gástricas, galactosemia, embarazo, insuficiencia hepática o renal.

El sexo y edad no tuvieron limitantes de inclusión.

Los síntomas así como la respuesta de los mismos al tratamiento fueron recogidos mediante una encuesta abierta. Tabla 1.

Se denominaron los síntomas como leves (fácilmente tolerable), moderados (dificultan la actividad cotidiana) y severos (impiden la actividad cotidiana), además se consideró su frecuencia: ausentes, de 1 a 2 días por semana, de 3 a 4 días por semana y más de 5 días por semana. La eficiencia fue definida como la respuesta al tratamiento que el paciente reporta de tener síntomas leves y con una frecuencia de 1 a 2 por semana.

A cada paciente se le explicó su diagnóstico, el tratamiento a que sería sometido durante 30 días, al igual que los efectos adversos de cada droga.

Fueron distribuidos en 3 grupos de 35 pacientes cada uno:

Grupo A: Levosulpiride 25 mg 30 minutos antes de cada comida.

Grupo B: Domperidona: 10 mg 30 minutos antes de cada comida.

Grupo C: Control: Antiácido 1 tableta masticada 1 hora después de comer (Composición: simeticona 25 mg, hidróxido de aluminio-carbonato de magnesio 282 mg, hidróxido de magnesio 85 mg. Cada 5ml de suspensión contiene: simeticona 25 mg, hidróxido de aluminio (equivalente a hidróxido de aluminio, gel desecado) 230 mg, hidróxido de magnesio 87 mg)

Se indicó levosulpiride, domperidona o placebo de acuerdo a que número le correspondía su consulta, en una lista secuencial y alterna.

Como método estadístico se usó mediante el programa Instat la Prueba Exacta de Fisher y cálculo de media.

RESULTADOS

De los 105 pacientes incluidos 96 (91,42 %) fueron del sexo femenino y 9 (8,57 %) del sexo masculino.

La media por edad fue de 34,50 ± 13,56 años para el grupo A; 35,57 ± 13,19 años para el grupo B y 35,21 ±

Tabla 1
Recolección de datos al inicio y final del tratamiento

Nombre:		Edad:	Masculino:	Femenino:
1 era Evaluación	Ausentes	Intensidad de los síntomas en la primera consulta (Día 0)		
	Ausentes	Ligeros (fácilmente tolerables)	Moderados (dificultan la actividad cotidiana)	Severos (impiden la actividad cotidiana)
2 da Evaluación	Ausentes	Intensidad de los síntomas en la primera consulta (Día 30)		
	Ausentes	Ligeros (fácilmente tolerables)	Moderados (dificultan la actividad cotidiana)	Severos (impiden la actividad cotidiana)
1 era Evaluación	Ausentes	Frecuencia de los síntomas en la primera consulta (Día 0)		
	Ausentes	Diarios	1-2 días por semana	3-4 días por semana ≥ 5 días por semana
2 da Evaluación	Ausentes	Frecuencia de los síntomas en la primera consulta (Día 30)		
	Ausentes	Diarios 1-2 días por semana	3-4 días por semana	≥ 5 días por semana

13,15 años para el grupo C.

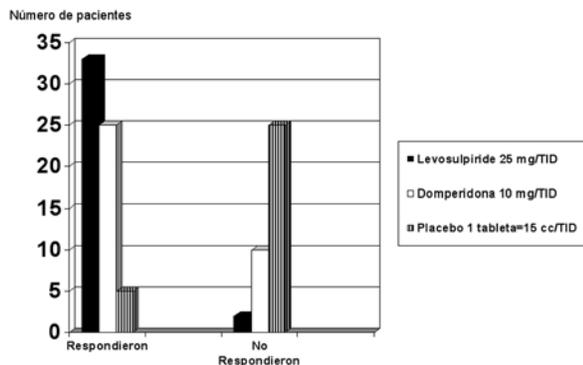
De los 35 pacientes con levosulpiride: 33 (94,28 %) reportaron síntomas leves y ausentes. 2 pacientes no mejoraron (5,71 %).

De los 35 con domperidona 25 (71,42 %): reportaron síntomas leves y ausentes. 10 no mejoraron.

Grupo control, 5 mejoraron (14,28 %) reportaron síntomas leves y ausentes. 30 no mejoraron.

Se realizó el análisis estadístico de los tres grupos, comparando la eficiencia en la reducción de los síntomas, se correlacionó levosulpiride y domperidona cada una con el grupo control y entre ellas. Figura 1.

Figura 1
Distribución de pacientes según respuesta al tratamiento



Levosulpiride y grupo control

Prueba Exacta de Fisher.

P = < 0,0001, considerada extremadamente significativa.

Domperidona y grupo control

Prueba Exacta de Fisher.

P = < 0,0001, considerada extremadamente significativa.

Levosulpiride y domperidona

Prueba Exacta de Fisher.

P = 0,0234, considerada significativa

Efectos adversos

Levosulpiride 2 pacientes (5,71 %) reportaron somnolencia.

Domperidona 2 pacientes (5,71 %). 1 paciente mastalgia (2,81 %) 1 paciente galactorrea (2.815).

P = 1,3861, considerado no significativo.

DISCUSIÓN

La dispepsia funcional es una enfermedad funcional gastrointestinal, cuyo diagnóstico es clínico y se realiza con la aplicación de los criterios de Roma III, pero estos criterios además de tener una fuerte base clínica, exigen que el paciente deba tener una endoscopia digestiva

normal⁽³⁾.

La discusión sobre la fisiopatología de la dispepsia funcional ha dado como causa principal y fundamental que debe existir un problema motor gastroduodenal, que es el causante de la sensación de saciedad precoz, llenura posprandial, náuseas y vómitos.

Se ha descrito en la literatura que en un 40 % o más de pacientes con dispepsia funcional, el fundus gástrico no tiene una adecuada relajación después de comer, lo cual conduce a una redistribución de la comida en el antro gástrico y es la distensión antral la que potencialmente genera la sensación de malestar en epigastrio. La relación entre desacomodación y saciedad precoz ha sido demostrada en algunos trabajos⁽⁴⁾.

Aproximadamente 1/3 tercio de los pacientes con dispepsia funcional tiene un vaciamiento gástrico lento a los sólidos y tal vez otro 1/3 lo tenga a los líquidos, aunque estas alteraciones son usualmente leves o moderadas⁽⁹⁾.

El soporte diagnóstico de la alteración fisiológica del vaciamiento gástrico ha sido demostrada mediante el uso de técnicas como la gammagrafía, ultrasonido, resonancia magnética de imágenes o por la tomografía de emisión simple de fotones. Existen otras pruebas indirectas como prueba simple de nutrientes⁽¹⁰⁻¹²⁾.

En consideración que el vaciamiento gástrico es la alteración fisiológica de base en la dispepsia funcional, es lógico proponer el papel de las drogas procinéticas en el tratamiento.

En este trabajo comparamos la efectividad de levosulpiride y domperidona en el tratamiento de los pacientes con diagnóstico de dispepsia funcional, pero también comparamos cada una de las drogas con placebo.

El análisis de los resultados del trabajo demostró que levosulpiride tiene una mayor capacidad en mejorar los síntomas de los pacientes cuando se compara con domperidona, los resultados obtenidos fueron de 47 % de efectividad de levosulpiride contra un 36 % de efectividad de la domperidona, ($P=0,0234$).

Cada una de las drogas al compararse con el placebo demostró una mejor efectividad para reducir los síntomas: 47 % para levosulpiride, 36 % para domperidona y 7 % para el placebo, con una diferencia estadística extremadamente significativa.

Con relación a los efectos adversos el levosulpiride produjo somnolencia y domperidona mastalgia y galactorrea. Estos efectos desaparecieron al suspender el tratamiento a los 30 días. Estos resultados son similares a los reportados por otros autores⁽¹³⁾. Otros estudios⁽¹⁴⁻¹⁶⁾

compararon durante 4 semanas, levosulpiride 25 mg tres veces al día y domperidona 10 mg/ tres veces al día, como tratamiento de los síntomas de dispepsia funcional, encontrando que levosulpiride fue significativamente más eficiente ($P < 0,05$) que domperidona en controlar los síntomas. Estos autores reportaron un 2,5 % de efectos adversos representados por sedación, somnolencia y galactorrea, los mismos al compararse estadísticamente no presentaron diferencia significativa.

CONCLUSIÓN

Levosulpiride es más eficaz que domperidona en el control de los síntomas de la dispepsia funcional en los pacientes estudiados. Las drogas comparadas no presentaron efectos adversos severos. Levosulpiride, debería considerarse entre los fármacos de elección en el tratamiento de la dispepsia funcional.

REFERENCIAS

1. Talley NJ, Zinsmeister AR, Schleck CD. Dyspepsia and dyspepsia subgroups: A population-based study. *Gastroenterology*. 1992;102(4 Pt 1):1259-1268.
2. Bytzer P, Talley NJ. Dyspepsia. *Ann Intern Med*. 2001;134:815-822.
3. Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology*. 2006;130:1377-1390.
4. Tack J, Piessevaux H, Coulie B, Caenepeel P, Janssens J. Role of impaired gastric accommodation to a meal in functional dyspepsia. *Gastroenterology*. 1998;115:1346-1352.
5. Camilleri M, Talley NJ. Pathophysiology as a basis for understanding symptom complexes and therapeutic targets. *Neurogastroenterol Motil*. 2004;16:135-142.
6. De Schepper HU, Cremonini F, Chitkara D, Camilleri M. Assessment of gastric accommodation: Overview and evaluation of current methods. *Neurogastroenterol Motil*. 2004;16:275-285.
7. Talley NJ, Locke GR, Lahr BD, Zinsmeister AR, Cohard-Radice M, D'Elia TV, et al. Predictors of the placebo response in functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23:923-936.
8. Tonini M. Drugs acting on serotonin receptors for the treatment of functional GI disorders. *Dig Dis*. 2006;24:59-69.
9. Talley NJ. Vakil N. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for the management of dyspepsia. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:2324-2337.
10. Delgado-Aros S, Camilleri M, Cremonini F, Ferber I, Stephens D, Burton DD. Contributions of gastric volumes and gastric emptying to meal size and postmeal symptoms in functional dyspepsia. *Gastroenterology*. 2004;127:1685-1694.
11. Bredenoord AJ, Chial HJ, Camilleri M, Mullan BP, Murray JA. Gastric accommodation and emptying in evaluation of patients with upper gastrointestinal symptoms. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2003;1:264-272.
12. Tack J, Caenepeel P, Piessevaux H, Cuomo R, Janssens J. Assessment of meal induced gastric accommodation by a satiety drinking test in health and in severe functional dyspepsia. *Gut*. 2003;52:1271-1277.

13. Corazza GR, Tonini M. Levosulpiride for Dyspepsia and Emesis. A review of its Pharmacology, efficacy and tolerability. *Clin Drug Invest.* 2000;19:151-162.
14. Gatto G, Ricca T. Clinical efficacy and safety on levosulpiride and domperidone in the management of chronic functional dyspepsia: A double-blind, randomized clinical trial. *Curr Ther Res.* 1992;51:715-722.
15. Mangiameli A, Brogna A, Catanzaro R, Sofia M, Blasi A. Levosulpiride versus domperidone in the treatment of functional dyspepsia. *Clin Ter.* 1994;144:107-114.
16. Song CW, Chun HJ, Kim CD, Ryu HS, Choe JG, Hyun JH. Effects of levosulpiride in patients with functional dyspepsia accompanied by delayed gastric emptying. *Korean J Intern Med.* 1998;13:15-21.

DIRECCIÓN: Cátedra de Gastroenterología. Hospital Universitario de Caracas. Piso 4. Tlf: 6067332. E-mail: jcgonzalez@cantv.net