

8. Antagonistas de receptores H₂

Dra Claudia Defilippi

Los antagonistas de receptores H₂ han sido ampliamente utilizados en el tratamiento de la dispepsia funcional (DF), pero los estudios disponibles difieren en cuanto al fármaco evaluado, la dosis, los criterios de inclusión, el tiempo de seguimiento y las variables de resultado.¹ Algunos estudios sugieren que su utilidad se debe a que un subgrupo de pacientes con DF presenta síntomas relacionados con el ácido gástrico (hipersensibilidad gástrica y duodenal), por lo que su eficacia sería mayor en pacientes con síndrome de dolor epigástrico (SDE). Sin embargo, otros grupos de fármacos como los inhibidores de la bomba de protones (IBP) parecen mostrar superioridad en este subgrupo de pacientes.

Antagonistas de receptores H₂ (ARH₂) en comparación con placebo

Las diferentes revisiones sistemáticas muestran que los fármacos ARH₂ son superiores al placebo en la mejoría de los síntomas de la DF.²⁻⁴ Un metaanálisis publicado en 2001 que incluyó 22 ensayos clínicos aleatorizados (ECA) señaló una superioridad de los ARH₂ frente a placebo en la mejoría y resolución total del dolor epigástrico, pero no en la mejoría de síntomas globales de pacientes con DF.² Posteriormente, un metaanálisis con 12 ECA³ y un total de 2.183 pacientes adultos con dispepsia no ulcerosa (incluye pacientes con reflujo gastroesofágico) concluyó que los ARH₂ muestran un beneficio significativo sobre placebo (RRR, 23%; IC del 95%: 8-35) y si se considera una respuesta al placebo del 40%, el NNT sería 7 (IC del 95%: 5-21). Estos autores señalaron que los estudios presentaban heterogeneidad significativa y una posible sobreestimación del efecto debido a la calidad limitada de los estudios incluidos. Respecto al beneficio de este grupo de fármacos sobre los síntomas individuales, señalaron una mejoría significativa del dolor epigástrico (4 ECA, n = 477 pacientes; RRR, 18%; IC del 95%: 0-32) y de la plenitud posprandial (2 ECA, n = 635 pacientes; RRR, 28%; IC del 95%: 0-49) con los ARH₂. No se observó un beneficio significativo sobre la acidez (2 ECA, n = 635 pacientes; RRR, 8%; IC del 95%: -13-55).

La sobreestimación del efecto de los ARH₂ fue confirmada en el metaanálisis de Abraham y col.⁴ Este metaanálisis aportó una clasificación de los estudios en función de

la calidad de los mismos y demostró que el efecto sobre los síntomas de dispepsia era menor en estudios de mayor calidad según el criterio Jadad (RR = 0,87; IC del 95%: 0,78-0,97) en comparación con los estudios de baja calidad Jadad (RR = 0,68; IC del 95%: 0,61-0,76). Cuando se consideró el criterio metodológico recomendado por Roma II para la selección de los estudios, esta disminución fue aún mayor. Los estudios de mejor calidad seleccionados según lo recomendado por Roma más los criterios de Jadad no mostraron un beneficio significativo (RR = 1,01; IC del 95%: 0,77-1,32) en comparación con los estudios de baja calidad (RR = 0,73; IC del 95%: 0,67-0,79). Esto lleva a considerar que la evidencia a favor de los ARH₂ es muy limitada ya que la mayoría de los estudios tenían pequeño tamaño muestral, faltaban métodos validados para valorar los resultados y, en general, muchos de estos estudios utilizaron dosis bajas de estos fármacos.

Estos datos han sido confirmados dentro de nuestro ámbito. En el año 2000 se publicó un estudio realizado en Perú en el que se compararon diferentes esquemas de famotidina frente a placebo⁵ y se valoró la eficacia a las 4 y 8 semanas. Este estudio mostró una diferencia muy significativa ($P < 0,01$) en cuanto a la mejoría del paciente en el tiempo independientemente del esquema de tratamiento recibido. No se observó diferencias significativas entre este fármaco y placebo.

Más recientemente, un estudio con 160 pacientes, que considera los criterios de Roma III para el diagnóstico de DF y emplea métodos estandarizados para la valoración de los resultados, demostró una mejoría de los síntomas tanto con famotidina como con placebo, pero el fármaco mejoró significativamente los síntomas de dispepsia globales, con efecto marcado sobre ardor, regurgitación ácida y eructos.⁶

Respecto al efecto de este grupo de fármacos sobre la calidad de vida, hay estudios que señalan una posible mejoría en las puntuaciones de los *test* de dolor, vitalidad y percepción general de la salud en los pacientes tratados en comparación con placebo,⁷ pero otros estudios no confirman este efecto.⁶ Se ha sugerido que hay un grupo de pacientes en los que en tratamiento con ARH₂ sería más beneficioso a largo plazo y que podrían identificarse por una respuesta positiva después de una semana de tratamiento.⁸

Los ARH₂ parecen mejorar ligeramente los síntomas globales de DF, particularmente los asociados al SDE (calidad de la evidencia baja, recomendación débil a favor).

Antagonistas de receptores H₂ frente a antiácidos

Se han publicado tres ECA que valoran la eficacia de los antiácidos en comparación con los ARH₂ sin encontrarse diferencias significativas en la reducción global de síntomas.⁹⁻¹¹ Respecto a los síntomas individuales, aunque no se encontraron diferencias estadísticas significativas, los ARH₂ parecen mostrar cierta tendencia a un mayor efecto sobre el dolor epigástrico y las náuseas, y los antiácidos sobre la hinchazón.

Los ARH₂, en comparación con antiácidos, no muestran diferencias significativas respecto a la mejoría de síntomas, aunque alivian algo más el dolor epigástrico y las náuseas. Los resultados son limitados dada la presencia de pocos estudios, con deficiencias metodológicas y escaso tamaño de la muestra (calidad de la evidencia baja, débil a favor por consenso).

Antagonistas de receptores H₂ frente a inhibidores de la bomba de protones (IBP)

Los ARH₂, en comparación con los IBP, parecen ser menos efectivos en la mejoría global de síntomas, con una tendencia a favor de los IBP,³ que ya es patente a las cuatro semanas de tratamiento.^{12,13} Cuando se analizan los síntomas individuales, en el tratamiento inicial de la dispepsia, los IBP son más efectivos en el tratamiento del ardor (RR = 0,46; IC del 95%: 0,37-0,57)¹⁴ y dolor epigástrico (RR = 0,69; IC del 95%: 0,58-0,81).¹⁴ Estudios posteriores muestran también cierta superioridad en indigestión, reflujo y dismotilidad,¹⁵⁻¹⁷ aunque la mayoría de estos estudios no

incluyen pacientes con diagnóstico específico de DF y sí pacientes con síntomas de reflujo. Al evaluar los resultados sobre la calidad de vida con los IBP, un estudio señala una mejoría significativa del componente mental (SF-8).¹⁶

Los antagonistas de receptores H₂ son menos efectivos que los IBP en la mejoría de síntomas globales y en el tratamiento del ardor y dolor epigástrico (calidad de la evidencia baja, débil a favor).

Antagonistas de receptores H₂ frente a procinéticos

Las evidencias disponibles (5 ECA, n = 739 pacientes) señalan que los ARH₂ no muestran diferencias significativas respecto a la mejoría de síntomas globales cuando se comparan con los procinéticos, aunque parece haber una tendencia a la mejoría global con los procinéticos y la comparación indirecta de los estudios disponibles demuestra un aumento significativo de la efectividad (P = 0,04) con estos últimos.³ Cuando se analizan los síntomas individuales, los procinéticos han demostrado más eficacia en el tratamiento de las náuseas (RR = 0,13, IC del 95%: 0,03, 0,54),³ aunque se limita al análisis de un ECA que incluyó a 220 pacientes dispépticos. Algunos estudios señalan cierta superioridad de los ARH₂ en la DF tipo síndrome de dolor epigástrico y de los procinéticos en la dispepsia tipo malestar posprandial,¹⁸ pero faltan estudios que corroboren estos hallazgos.

Cuando se compara la efectividad de los ARH₂ con los procinéticos sobre la mejoría de síntomas globales, parece haber una tendencia a la mejoría global con procinéticos (calidad de la evidencia baja, débil a favor). Respecto a los síntomas individuales, los procinéticos son más efectivos en el tratamiento de las náuseas (calidad de la evidencia baja, débil a favor).

Tabla 1.

Recomendación	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación
Los ARH ₂ tienen un efecto ligeramente superior a placebo en la reducción de síntomas de la DF, particularmente los asociados al SDE.	Baja.	Débil a favor.
Los ARH ₂ , en comparación con antiácidos, no muestran diferencias significativas respecto a la mejoría de síntomas, aunque alivian ligeramente el dolor epigástrico y las náuseas.	Baja.	Débil a favor por consenso.
Los antagonistas de receptores H ₂ son menos efectivos que los IBP en la mejoría de síntomas globales y en el tratamiento del ardor y dolor epigástrico.	Baja.	Débil a favor.
Los antagonistas de receptores H ₂ son menos efectivos que los procinéticos en la mejoría de síntomas globales y por dismotilidad.	Baja.	Débil a favor.
En los pacientes con DF en los que predominan los síntomas de dolor epigástrico, los antagonistas de receptores H ₂ serían los segundos fármacos de elección, después de los IBP.	Baja.	Débil a favor.

* Los resultados son limitados dada la presencia de pocos estudios, con deficiencias metodológicas y escaso tamaño de la muestra.

favor). Algunos estudios señalan cierta superioridad de los ARH₂ en síntomas de la dispepsia tipo ulceroso y de los procinéticos en la dispepsia por disfunción asociada a dismotilidad.

Antagonistas de receptores H₂ frente a antimuscarínicos (pirenzepina)

Dos estudios comparan los ARH₂ con pirenzepina (antimuscarínico) en el tratamiento de dispepsia, con resultados contradictorios.^{19,20} Otro estudio que realiza una comparación indirecta en pacientes dispépticos (n = 62) confirma la superioridad de los antagonistas de receptores H₂ en el tratamiento de síntomas, particularmente del dolor.²¹

Antagonistas de receptores H₂ frente a protectores de mucosa (sucralfato)

Los datos que comparan eficacia de los ARH₂ frente a sucralfato son limitados. Un único estudio en 100 pacientes con dispepsia demuestra que los pacientes que reciben ARH₂ presentan 2,7 veces (IC del 95%: 1,3-6,0) más probabilidad de tener dispepsia grave o moderada al final del ensayo que los tratados con sucralfato.²²

Antagonistas de receptores H₂ entre sí

No existen estudios comparativos de los diferentes ARH₂ en pacientes adultos con DF, pero tampoco se han observado diferencias en su eficacia para tratar los síntomas ulcerosos.³ Un estudio reciente en población pediátrica con DF señala una cierta superioridad de famotidina (44,4%) y ranitidina (43,2%) frente a cimetidina (21,6%) en la reducción global de síntomas.²³

Referencias

- Gisbert JP, Calvet X, Ferrándiz J, Mascort J, Alonso-Coello P, Marzo M; Asociación Española de Gastroenterología; Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria; Centro Cochrane Iberoamericano. Guía de práctica clínica sobre el manejo del paciente con dispepsia. Actualización 2012. *Aten Prim* 2012;44(12):727.
- Redstone HA, Barrowman N, Veldhuyzen Van Zanten SJ. H₂-receptor antagonists in the treatment of functional (nonulcer) dyspepsia: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15(9):1291-1299.
- Moayyedi P, Soo S, Deeks J, Delaney B, Innes M, Forman D. Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD001960.
- Abraham NS, Moayyedi P, Daniels B, Veldhuyzen Van Zanten SJ. Systematic review: the methodological quality of trials affects estimates of treatment efficacy in functional (non-ulcer) dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:631-641.
- Cahuayme L, Reiterer J, Recavarren A, Huerta Mercado J, Bussalleu A. Famotidina versus placebo en el tratamiento de la dispepsia no ulcerosa: Famotidine versus placebo in non ulcer dyspepsia treatment. *Rev Gastroenterol Peru* 2000;20(3):213-228.
- Amini M, Ghamar ME, Khedmat H, Valizadegan G, Babaei M, Darvishi A, Taheri S. Famotidine in the treatment of functional dyspepsia: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *J Egypt Public Health Ass* 2012;87:29-33.
- Kato M, Watanabe M, Konishi S, Kudo M, Konno J, Meguro T, Kitamori S, Nakagawa S, Shimizu Y, Takeda H, Asaka M. Randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial of famotidine in patients with functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21(Suppl 2):27-31.
- Farup PG, Wetterhus S, Osnes M, Ulshagen K. Ranitidine effectively relieves symptoms in a subset of patients with functional dyspepsia. *Scand J Gastroenterol* 1997;32(8):755-759.
- Gotthard R, Bodemar G, Brodin U, Jönsson KA. Treatment with cimetidine, antacid, or placebo in patients with dyspepsia of unknown origin. *Scand J Gastroenterol* 1988;23:7-18.
- Nyrén O, Adami HO, Bates S, Bergström R, Gustavsson S, Löff L, Nyberg A. Absence of therapeutic benefit from antacids or cimetidine in non-ulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 1986;314:339-343.
- Paton S. Cost-effective treatments of GERD. A comparison of two therapies commonly used in general practice. *Br J Med Economics* 1995;8(2):85-95.
- Veldhuyzen, Van Zanten SJ, Chiba N, Armstrong D, Barkun A, Thomson A, Smyth S, Escobedo S, Lee J, Sinclair P. A randomized trial comparing omeprazole, ranitidine, cisapride, or placebo in *helicobacter pylori* negative, primary care patients with dyspepsia: the CADET-HN Study. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1477-1488.
- Sakurai K, Nagahara A, Inoue K, Akiyama J, Mabe K, Suzuki J, Habu Y, Araki A, Suzuki T, Satoh K, Nagami H, Harada R, Tano N, Kusaka M, Fujioka Y, Fujimura T, Shigeto N, Oumi T, Miwa J, Miwa H, Fujimoto K, Kinoshita Y, Haruma K. Efficacy of omeprazole, famotidine, mosapride and teprenone in patients with upper gastrointestinal symptoms: an omeprazole-controlled randomized study (J-FOCUS). *BMC Gastroenterol* 2012;1:12:42.
- Delaney B, Ford AC, Forman D, Moayyedi P, Qume M. Initial management strategies for dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;19(4):CD001961.
- Armstrong D, Veldhuyzen Van Zanten SJ, Barkun AN, Chiba N, Thomson AB, Smyth S, Sinclair P, Chakraborty B, White RJ; CADET-HR Study Group. Heartburn-dominant, uninvestigated dyspepsia: a comparison of 'PPI-start' and 'H₂-RA-start' management strategies in primary care- the CADET-HR Study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:1189-1202.
- Nagahara A, Asaoka D, Hojo M, Oguro M, Shimada Y, Ishikawa D, Osada T, Kawabe M, Yoshizawa T, Otaka M, Watanabe S. Observational comparative trial of the efficacy of proton pump inhibitors versus histamine-2 receptor antagonists for uninvestigated dyspepsia. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25(Suppl 1):S122-128.
- Sakaguchi M, Takao M, Ohyama Y, Oka H, Yamashita H, Fukuchi T, Ashida K, Murotani M, Murotani M, Majima K, Morikawa H, Hashimoto T, Kiyota K, Esaki H, Amemoto K, Isowa G, Takao F. Comparison of PPIs and H₂-receptor antagonists plus prokinetics for dysmotility-like dyspepsia. *World J Gastroenterol* 2012;7;18(13):1517-1524.

18. Chiba T, Tokunaga Y, Ikeda K, Takagi R, Chishima R, Terui T, Kudara N, Endo M, Inomata M, Oritani S, Suzuki K. Effects of itopride hydrochloride and ranitidine in patients with functional dyspepsia: comparison between prokinetic and acid suppression therapies. *Gastroenterol Hepatol* 2007;54(78):1878-1881.
19. Dal Monte PR, D'Imperio N, Barillari A, Vezzadini P, Bensi G, Imbimbo BP. Treatment of chronic erosive gastritis: a double-blind trial of pirenzepine and cimetidine. *Clin Ther* 1989;11(6):762-767.
20. Fedeli G, Anti M, Rapaccini GL. Pirenzepine versus cimetidine in non-ulcer associated gastritis and duodenitis. *Clin Trials J* 1983;20(2):104-114.
21. Talley NJ, McNeil D, Hayden A, Piper DW. Randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial of cimetidine and pirenzepine in nonulcer dyspepsia. *Gastroenterology* 1986;91(1):149-156.
22. 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(1):7-8.
23. Dehghani SM, Imanieh MH, Oboodi R, Haghghat M. The comparative study of the effectiveness of cimetidine, ranitidine, famotidine, and omeprazole in treatment of children with dyspepsia. *ISRN Pediatr* 2011:219287.