

13. Antiespasmódicos

Dra Albis Hani

Los antiespasmódicos son un grupo de sustancias que previenen o interrumpen la contracción dolorosa e involuntaria (espasmo) del músculo liso intestinal, uno de los mecanismos referidos en la génesis del dolor en patologías gastrointestinales.¹ Los antiespasmódicos se clasifican en varios grupos, de acuerdo con su mecanismo de acción: a) agentes relajantes directos del músculo liso (mebeverina, agentes derivados de papaverina), b) anticolinérgicos (butilioscina, hioscina, hiosciamina, levocina, dicicloverina, butilescopolamina, trimebutina y bromuro de cimetropro), y c) agentes bloqueadores de los canales del calcio (bromuro de pinaverio, bromuro de otilonio, alverina, fenoverina, rociverina y pirenzepina).

Los relajantes directos del músculo liso actúan sobre las miofibrillas del músculo liso del aparato digestivo, reducen el tono y el peristaltismo, y alivian los espasmos intestinales sin afectar de forma sustancial a la motilidad gastrointestinal. Los efectos secundarios de esta clase de medicamentos son muy raros e incluyen cefalea y mareo.²

Los antiespasmódicos anticolinérgicos atenúan los espasmos o contracciones en el intestino y, por tanto, tienen el potencial de reducir el dolor abdominal. Los efectos secundarios más comunes de los anticolinérgicos son cefalea, mareo, visión borrosa, disuria, disminución de la sudación, exantema y xerostomía. Debido a ello, en Estados Unidos algunos anticolinérgicos se emplean en combinación con clordiazepóxido para disminuir los efectos secundarios.

Por último, los antagonistas del calcio relajan el intestino al prevenir la entrada de éste en las células del músculo liso intestinal. Dado que el calcio desencadena la cascada de sucesos que activa la contracción muscular, su inhibición en las células causa relajación intestinal. Este grupo de medicamentos, al reducir el índice de motilidad, puede disminuir el reflejo gastrocólico y modificar el tiempo de tránsito colónico. Las reacciones secundarias de los antagonistas del calcio como clase pueden incluir náusea, exantema, diarrea y xerostomía. En el caso de la

fenoverina, se han descrito casos de miositis y rabdomiólisis con insuficiencia renal secundaria.

Las evidencias respecto al papel de los antiespasmódicos en el tratamiento de dispepsia funcional (DF) son muy limitadas y la mayoría de las publicaciones están dirigidas al tratamiento de pacientes en los que hay superposición de síndrome de intestino irritable (SII) y DF (Tabla 1).

Evidencia clínica de antiespasmódicos en el SII y DF

Se han publicado diferentes revisiones y metaanálisis que intentan establecer la utilidad de los antiespasmódicos en trastornos funcionales digestivos con resultados controvertidos. La explicación de esta variabilidad de resultados guarda relación con varios problemas de diseño de estos protocolos: la diversidad de antiespasmódicos empleados, la heterogeneidad de los pacientes estudiados, la aplicación de diferentes criterios clínicos, las dosis y duración del tratamiento, y los distintos análisis metodológicos.³ En una revisión de la utilidad de los antiespasmódicos disponibles en Europa,⁴ en la que se valoraron 18 estudios, la mayoría de los cuales eran de calidad baja a intermedia, y algunos eran pequeños y no se ajustaron a los criterios de Roma, solo nueve mostraron una mejoría estadísticamente significativa de la atenuación del dolor abdominal al compararse con placebo (uno con pinaverio, dos con otilonio, tres con cimetropro, dos con trimebutina, uno con rociverinay, uno con mebeverina). Tan solo tres protocolos mostraron evidencia de mejoría global de los síntomas del síndrome del intestino irritable (SII) (los tres con bromuro de cimetropro) y únicamente dos estudios reportaron mejoría de la función intestinal (uno con pinaverio y otro con cimetropro). A partir de estos resultados, los autores concluyeron que existe un nivel de evidencia II en el uso de antiespasmódicos para el dolor abdominal, aunque no tienen el sustento suficiente para concluir que se produce una mejoría global sintomática.

Tabla 1. Recomendación sobre los antiespasmódicos en DF.

Recomendación	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación
Se ha descrito una gran superposición de la DF y otras patologías como el SII, y en este tipo de pacientes los antiespasmódicos podrían resultar eficaces.	Muy baja.	Débil a favor por consenso.

La valoración GRADE para antiespasmódicos específicos estuvo condicionada por la escasez de estudios, un pobre tamaño de la muestra y las limitaciones en los mismos.

El metaanálisis publicado más reciente, que evaluó el efecto de la fibra, los antiespasmódicos y el aceite de menta en el SII, incluyó estudios aleatorizados controlados con placebo en adultos mayores de 16 años, con una duración mínima de tratamiento de una semana, y que analizan la valoración global, la curación y la mejoría de los síntomas, incluido el dolor abdominal, durante y después del tratamiento.⁵ Se evaluaron 22 estudios con 1.778 pacientes que incluyeron varios antiespasmódicos (pinaverio, trimebutina, prifinio, hioscina, otilonio, dicycloverina, mebeverina, cimetropio, pirenzepina, propinox y alverina). Al incluir solo 12 estudios con un puntaje de calidad de Jadad de 4 o mayor, el efecto benéfico persistió, con un riesgo relativo (RR) de 0,65 (IC del 95%: 0,48-0,89), si bien se observó heterogeneidad entre estudios y sesgo de publicación. De los fármacos estudiados, la mayor cantidad de datos disponibles se distribuye entre cinco agentes: otilonio, cimetropio, trimebutina, hioscina y pinaverio. De éstos, solo trimebutina parece no diferenciarse del placebo, mientras que los otros cuatro redujeron de manera significativa el riesgo de síntomas persistentes en el SII al compararse con placebo.

Por último, una reciente revisión de Cochrane analizó la eficacia de los antiespasmódicos como grupo, evaluó la utilidad de cada subgrupo por separado⁶ y analizó un total de 24 estudios. Las conclusiones más importantes son las siguientes: 16 estudios con 1.236 pacientes notificaron una mejoría sintomática global con un RR de 1,42 (IC del 95%: 1,17-1,72) y número necesario para tratar (NNT) de 5,0 (3,0-11,0). Se observaron diferencias estadísticas por grupo en el caso del bromuro de pinaverio (RR 2,16; 1,54-3,02) y de los derivados de la escopolamina (RR 1,55; 1,14-2,11). Respecto al dolor abdominal, se evaluaron 11 estudios con un total de 1.260 pacientes e informaron de mejoría del dolor abdominal con un RR de 1,34 (IC del 95%: 1,13-1,59) y NNT de 6 (4,0-15,0). Al subdividir los subgrupos de acuerdo con el tipo de fármacos, se observó un beneficio estadísticamente significativo para el bromuro de pinaverio (RR 1,57; 1,08-2,26) y trimebutina (RR: 1,32; 1,07-1,64), pero no para los derivados de la escopolamina.

Pirenzepina

Pirenzepina ha sido valorada frente a placebo en tres ensayos clínicos aleatorizados (ECA). En 1990, Smith y col publicaron los datos de un estudio multicéntrico doble ciego que incluyó a 71 pacientes con dispepsia no ulcerosa que fueron aleatorizados a recibir 50 mg de pirenzepina o placebo dos veces al día durante 4 semanas y no se observaron diferencias significativas en la mejoría

de síntomas totales.⁷ Sin embargo, se observó una mayor tasa de curación o mejoría de síntomas globales en el grupo tratado con pirenzepina cuando se comparó con el control (el 77% frente al 61%), aunque con un mayor porcentaje de pacientes con efectos adversos (el 37% frente al 17%). La revisión de Moayyedi y col valoró la eficacia del antiespasmódico pirenzepina frente a placebo en 222 pacientes con DF y demostró una disminución de los síntomas globales con este fármaco (RR: 0,50; IC del 95%: 0,31, 0,81), aunque el número de estudios fue muy limitado (2 ECA).⁸

Hioscina

Hioscina N-butil bromuro es un alcaloide de la belladona cuyas propiedades farmacológicas se deben a sus efectos anticolinérgicos, que lo hacen efectivo en la disminución de la frecuencia e intensidad de los movimientos de tipo espasmódicos en el tracto gastrointestinal. La capacidad de la misma de prevenir vómitos y náuseas provocados por el movimiento se cree que está asociada a la inhibición vestibular que ejerce en el sistema nervioso central (SNC), resultando en una inhibición del reflejo del vómito. Además, tiene una acción directa sobre el centro del vómito que se encuentra en la formación reticular del tallo cerebral.

En los pacientes con DF es frecuente el compromiso de la distensión del fondo gástrico y se planteó la hipótesis de que este fármaco podría ser de utilidad. Un ECA publicado en 2006 valoró la posible efectividad de este fármaco en 39 pacientes con DF sobre el máximo volumen de distensión (MVD) antes y después de su aplicación.⁹ El 77% de los pacientes con DF mostraron intolerancia a la distensión. Hioscina mejoró significativamente el umbral de molestia (343 ± 21 frente a 421 ± 43 ml; $P < 0,05$) y el MVD (510 ± 36 frente a 635 ± 44 ml; $P < 0,01$) en el 71% (10/14) de los pacientes, por lo que la vía colinérgica podría estar implicada en esta regulación.

Trimebutina

Trimebutina ha sido empleada para el tratamiento de los trastornos de motilidad por hiperquinesia o hipoquinesia, por lo que podría tener un papel potencial sobre el vaciado gástrico en DF. Para valorar este efecto se diseñó un estudio que incluyó a 20 pacientes con DF y tiempo de vaciado gástrico prolongado.¹⁰ Este antiespasmódico redujo la duración del período de retención y la retención de comida a los 100 minutos ($P < 0,0005$), pero no influyó en los síntomas.

Se ha descrito una gran superposición de la DF y otras patologías como el SII, y en este tipo de pacientes los antiespasmódicos podrían resultar eficaces. El antiespasmódico

co trimebutina se valoró en un estudio que incluyó a 129 pacientes con DF y con diarrea por SII y, en comparación con la administración de probióticos, trimebutina mostró la mayor eficacia, menor coste y pocos efectos adversos. Después de 4 semanas de tratamiento se observaron diferencias significativas en saciedad posprandial, saciedad temprana, dolor abdominal y síntomas totales entre el grupo tratado solo con probiótico y el grupo tratado con trimebutina ($P < 0,05$).¹¹

Un estudio posterior con 349 niños y adolescentes con superposición en un 80% de DF y SII demostró una recuperación clínica del 94,9% de los pacientes del grupo tratado con el fármaco frente al 20,5% de recuperación espontánea en el grupo no tratado ($P < 0,0001$).¹²

Antiespasmódicos frente a antagonistas H₂

En comparación con los antagonistas de receptores H₂, solo hay dos estudios comparativos y los resultados no son concluyentes. En un estudio hay una tendencia a la mejoría de síntomas con los antagonistas de receptores H₂ en comparación con pirenzepina en 114 participantes (reducción relativa del riesgo [RRR]: 7% a favor de los antagonistas de receptores H₂; IC del 95%: 42-51), pero en el estudio de Fedeli y col pirenzepina resultó ser más eficaz en la mejoría global de síntomas (n = 23, MD = 15,60; 1,40, 29,80).⁸

Antiespasmódicos en combinación

Antiespasmódicos en combinación con SII

Se han utilizado combinaciones de agentes relajantes directos de músculo liso y antagonistas del calcio con dimeticona y simeticona, sustancias tensoactivas que disminuyen la formación de gas gastrointestinal mediante una acción directa sobre la tensión superficial de las burbujas de gas, tras desintegrar dichas burbujas y evitar su formación, por lo que se han usado de modo adicional para mejorar la distensión abdominal relacionada y reducir la expulsión de flatos. El primero en evaluarse en el terreno clínico fue el bromuro de pinaverio (100 mg) junto con simeticona (300 mg). En México, una cohorte nacional de más de 2.000 pacientes con SII definido por criterios de Roma III, usó este medicamento durante 4 semanas y se vinculó con una mejoría del dolor abdominal. Además, este mismo estudio demostró mejoría en la calidad de vida y en los síntomas dispépticos.¹³⁻¹⁵

Otra combinación también disponible en México es el citrato de alverina con simeticona. Si bien los estudios iniciales aleatorizados y controlados con placebo y alverina no mostraron diferencia significativa en la mejoría del dolor,¹⁶ se ha publicado un estudio abierto multinacional

que incluye a 894 pacientes con SII por criterios de Roma II y la combinación de alverina con simeticona se ha vinculado con mejoría del dolor y distensión abdominal, con cambios clínicos significativos a partir de la segunda semana de tratamiento, con mejoría cercana al 80% y con seguimientos hasta de 60 días.¹⁷

Un estudio publicado en resumen en la *Digestive Disease Week* (DDW) de este año 2014 evaluó la efectividad de esta misma combinación en un grupo de 412 pacientes provenientes de 17 centros de Hungría y Polonia. El estudio determinó la eficacia sobre el dolor o malestar mediante una escala visual análoga. Los pacientes recibieron la combinación de citrato de alverina (60 mg) con 300 mg de simeticona o placebo durante cuatro semanas. El desenlace primario fue un cambio en la escala visual análoga. El porcentaje de respondedores, definido como una reducción del 50% en la escala visual de dolor/malestar entre las semanas 0 y 4, fue significativamente mayor en el grupo de alverina/simeticona (el 46,8% frente al 34,3%), y se observó una ganancia terapéutica del 12,5% en comparación con el placebo, con una *odds ratio* (OR) de 1,3.¹⁸

Antiespasmódicos en combinación en DF

Un estudio simple ciego valora la eficacia de la asociación de antiácido y antiespasmódico (240 mg hidróxido de aluminio seco BP, 144 mg de magnesio hidróxido de BPC y 5 mg de hidrocloreto de dicitclomina BP) frente a la administración de antiácido exclusivamente (comprimidos de hidróxido de aluminio BP [500 mg]) en el tratamiento de la dispepsia crónica. Un total de 20 pacientes recibieron los comprimidos de combinación y 17 las tabletas antiácidas individuales. Se les instruyó para masticar 2 tabletas 3 o 4 veces diarias y 2 tabletas adicionales por la noche si fuese necesario. Los pacientes fueron evaluados inicialmente y después de 2 y 4 semanas. Ambas preparaciones fueron efectivas en el control de síntomas dispépticos, pero la terapia combinada mejoró significativamente las náuseas, el ardor y el dolor nocturno después de 4 semanas ($P < 0,05$).¹⁹

También se está investigando un nuevo comprimido de combinación que contiene 100 mg de maleato de trimebutina y 5 mg de citrato de mosaprida (TMCT) para el tratamiento de la DF.²⁰

Referencias

- Spiller R, Aziz Q, Creed F, Emmanuel A, Houghton L, Hungin P, Jones R, Kumar D, Rubin G, Trudgill N, Whorwell P; Clinical Services Committee of The British Society of Gastroenterology. Guidelines on the irritable bowel syndrome: mechanisms and practical management. *Gut* 2007;56:1770-1798.

2. Lembo T, Rink R. Current pharmacologic treatments of irritable bowel syndrome. *Participate* 2002;11:21-24.
3. Poynard T, Naveau S, Mory B, Chaput JC. Meta-analysis of smooth-muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 1994;8:499-510.
4. Tack J, Fried M, Houghton LA, Spicak J, Fisher G. Systematic review: the efficacy of treatments for irritable bowel syndrome. A European perspective. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:183-205.
5. Ford AC, Talley NJ, Spiegel BMR, Foxx-Orenstein AE, Schiller L, Quigley EM, Moayyedi P. Effect of fibre, antispasmodics, and peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Br Med J* 2008;337:1-11.
6. Ruepert L, Quartero AO, De Wit NJ, Van der Heijden GJ, Rubin G, Muris JW. Bulking agents, antispas-Bulking agents, antispasmodic and antidepressant medication for the treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;10;(8):CD003460.
7. Smith PM, Troughton AH, Gleeson F, Walters J, McCarthy CF. Pirenzepine in non-ulcer dyspepsia: a double-blind multicentre trial. *J Int Med Res* 1990;18(1):16-20.
8. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, et al. Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD001960.
9. Bouin M, Lupien F, Riberdy-Poitras M, Poitras P. Tolerance to gastric distension in patients with functional dyspepsia: modulation by a cholinergic and nitrenergic method. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18(1):63-68.
10. Aktas A, Caner B, Ozturk F, Bayhan H, Narin Y, Menten T. The effect of trimebutine maleate on gastric emptying in patients with non-ulcer dyspepsia. *Ann Nucl Med* 1999;13(4):231-234.
11. Zhong YQ, Zhu J, Guo JN, Yan R, Li HJ, Lin YH, Zeng ZY. A randomized and case-control clinical study on trimebutine maleate in treating functional dyspepsia coexisting with diarrhea-dominant irritable bowel syndrome. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2007;46(11):899-902.
12. Karabulut GS, Beşer OF, Erginöz E, Kutlu T, Cokuğraş FÇ, Erkan T. The Incidence of Irritable Bowel Syndrome in Children Using the Rome III Criteria and the Effect of Trimebutine Treatment. *J Neurogastroenterol Motil* 2013;19(1):90-93.
13. Schmulson M, López-Alvarenga JC, Vargas J, et al. Improvement in the IBSQOL scores of IBS-Rome III patients after 4 weeks of treatment with oral pinaverium bromide 100 mg + simeticone 300 mg BID. A preliminary report of the Mexican IBS working group. *Neurogastroenterol Motil* 2008;20:72 (abstract).
14. Schmulson M, Lopez-Alvarenga JC, Vargas J. Improvement in abdominal pain and stool consistency (Bristol scale) in IBS-Rome III patients after 4 weeks of treatment with oral pinaverium bromide 100 mg + simeticone 300 mg BID. A preliminary report of the Mexican IBS working group. *Neurogastroenterol Motil* 2008;20:91 (Abstract).
15. Barthet M, Mambrini P, Salducci J. Efficacité de l'association citrate d'al-Efficacité de l'association citrate d'alverine-siméthicone dans le traitement du syndrome de l'intestin irritable. *Act Med Int Gastroenterol* 1996;10:S1-7.
16. Mitchell SA, Mee AS, Smith GD, Palmer KR, Chapman RW. Alverine citrate fails to relieve the symptoms of irritable bowel syndrome: a results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1187-1195.
17. Manzano B, Hernández A, Herrera JA. Estudio de la eficacia y seguridad de la combinación de citrato de alverina y simeticona en el tratamiento del síndrome de intestino irritable en población mexicana. *Rev Mex Gastroenterol* 2006;71:177-178.
18. Wittmann T, Ducrotté PR, Bueno L. Efficacy of alverine citrate/sime-Efficacy of alverine citrate/simeticone (ACS) combination on abdominal pain/discomfort: International, double-blind, placebo-controlled study on parallel groups of patients with irritable bowel syndrome (IBS). *Gastroenterology* 2009;136:M1192.
19. Kagan G, Rose R. A comparison of an antacid plus antispasmodic combination and aluminium hydroxide in dyspepsia. *Curr Med Res Opin* 1977;5(2):200-203.
20. Cho KH, Choi YK, Kang JH, Choi HG, Yong CS, Park YJ. Development of a novel combination tablet containing trimebutine maleate and mosapride citrate for the treatment of functional dyspepsia. *Int J Pharm* 2010;400(1-2):145-152.