

# Bromuro de Pinaverio para el Tratamiento del Síndrome de Intestino Irritable

Resumen objetivo elaborado sobre la base del artículo

## Efficacy of Pinaverium Bromide in the Treatment of Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis

de

Bor S, Leher P, Chalbaud A, Tack J

integrantes de

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı, Bornova İzmir, Turquía;  
Louvain University, Louvain; University of Leuven, Leuven, Bélgica

El artículo original, compuesto por 12 páginas, fue editado por

**Therapeutic Advances in Gastroenterology**

14:1-12, Sep 2021



**El tratamiento con bromuro de pinaverio se asocia con alivio o resolución de los síntomas relacionados con el síndrome de intestino irritable, de manera independiente del sexo, la edad o los aspectos metodológicos de los estudios.**

### Introducción

El dolor abdominal recurrente, asociado con las deposiciones o con cambios en los hábitos evacuatorios (constipación, diarrea o ambos), y la distensión abdominal son las principales manifestaciones clínicas del síndrome de intestino irritable (SII), un trastorno funcional en el que participan numerosos factores, hasta ahora no del todo comprendidos. La prevalencia de SII es sumamente variable, de entre 1.1% y 45%, según la población analizada. En un metanálisis de 80 estudios con más de 260 000 sujetos, la prevalencia global de SII fue de 11.2%, con frecuencia más alta en las mujeres respecto de los hombres, y en sujetos de menos de 50 años.

El tratamiento del SII se basa en el tipo y la gravedad de los síntomas; si bien los cambios en la dieta y en los hábitos de vida pueden ser suficientes en algunos pacientes, a menudo es necesario el tratamiento farmacológico. Las guías para el abordaje del SII recomiendan el uso de antiespasmódicos, sobre todo para el alivio del dolor abdominal. Los antiespasmódicos incluyen diversos agentes, incluidos los relajantes musculares, los anticolinérgicos y los bloqueantes de los canales de calcio (BCC) gastrointestinales selectivos. Estos últimos se asocian con efectos antiespasmódicos favorables sobre el músculo liso del tracto gastrointestinal, y pueden ser de particular ayuda para el alivio de los síntomas principales del SII, como el dolor y la distensión abdominal; la ausencia de efectos adversos anticolinérgicos es una ventaja importante de este tipo de fármacos.

El bromuro de pinaverio (BP) es un BCC, con selectividad por el tracto gastrointestinal, con actividad espasmolítica fuerte y selectiva. El BP ejerce un mecanismo dual de acción que contribuye a mejorar el malestar y el dolor abdominal, asociados con los trastornos funcionales intestinales. Por ser un antagonista del calcio, el BP suprime la entrada de esta sustancia en las células de músculo liso del intestino; el BP bloquea los canales de calcio de tipo L dependientes de voltaje, a nivel de la subunidad  $\alpha_1$ , en las células de músculo liso del intestino. El BP también inhibe los efectos contráctiles de hormonas digestivas

y mediadores inflamatorios, como colecistoquinina, gastrina y sustancia P. Estos compuestos ejercen efectos importantes sobre la contracción del músculo liso y se vinculan con el dolor y el malestar abdominal asociados con las deposiciones, en pacientes con SII. El BP es ampliamente utilizado para el tratamiento de individuos con SII, aunque la información acerca de la eficacia aún no es concluyente. Por lo tanto, el objetivo de la presente revisión sistemática con metanálisis fue determinar la eficacia del BP, respecto del placebo, para el tratamiento del SII.

### Métodos

Los artículos publicados entre el 1 de enero de 1970 y el 31 de octubre de 2019 se identificaron mediante búsquedas en Cochrane, Embase, Google, Medline, *AdisInsight: Safety Reports, Allied & Complementary Medicine, Analytical Abstracts, BIOSIS Previews, EMCare, International Pharmaceutical Abstracts* y ToxFile.

Se consideraron estudios clínicos controlados y aleatorizados, publicados en cualquier idioma, en los cuales se compararon los efectos del BP respecto del placebo; los trabajos debían haberse realizado con sujetos adultos de cualquier sexo o grupo étnico. No se consideraron dosis específicas ni la duración del tratamiento, pero no se incluyeron estudios en los cuales el BP se utilizó con otros fármacos para el SII. La eficacia se basó en la mejoría o la remisión de los síntomas referidos por los pacientes, entre la primera y la última ingesta de BP. La mejoría fue el cambio positivo, es decir la atenuación de los síntomas en la escala aplicada al final del tratamiento, mientras que la resolución fue la desaparición completa de los síntomas al final de la terapia. Entre los síntomas evaluados se consideraron la frecuencia, la gravedad y la duración del dolor abdominal, la distensión abdominal, la frecuencia de las deposiciones, la consistencia de las heces, los trastornos del tránsito intestinal (constipación y diarrea) y los síntomas adicionales. El alivio sintomático total fue el criterio principal de valoración. Los criterios secundarios de valoración fueron el alivio del dolor abdominal,

los cambios en las deposiciones y la mejoría de la distensión abdominal. Se tuvieron en cuenta el país en el cual se realizó el estudio, el tratamiento, la edad, el sexo, el peso, el nivel educativo, la ocupación, la frecuencia, la gravedad y la duración del dolor abdominal, la distensión abdominal y el esfuerzo para las evacuaciones, la presencia y la gravedad de los trastornos del tránsito intestinal, los síntomas adicionales y la sintomatología global del SII. También se consideraron la duración del seguimiento y la duración del tratamiento. Para todos los síntomas se realizaron evaluaciones al inicio y al final del estudio, como mínimo. El riesgo de sesgo de los artículos se analizó con el *Cochrane Collaboration Handbook* (ROB2) y con el índice de calidad metodológica (*methodological quality score* [MQS]). Los análisis se efectuaron en el conjunto de análisis completos (*full analysis set* [FAS]), recomendado para la minimización de los sesgos. Para el análisis del criterio principal de valoración se consideró el puntaje promedio basal de todos los síntomas analizados en cada estudio; para los valores globales se calcularon las diferencias promedio estandarizadas (DPE). Los análisis se repitieron sobre la base de las proporciones; se estimaron los *risk ratios* (RR), los *odds ratio* (OR) y el número necesario para tratar (NNT). Para la valoración de los criterios secundarios se consideraron 3 clases esenciales de síntomas: el dolor abdominal, los cambios en las deposiciones y la distensión abdominal. Se aplicaron modelos de efectos aleatorios con máxima verosimilitud restringida (*restricted maximum likelihood* [REML]) y abordaje de DerSimonian y Laird. Solo se aplicaron modelos de efectos fijos cuando no se encontró heterogeneidad importante entre los estudios ( $p > 0.05$  en la prueba de chi al cuadrado, y valor  $< 0.25$  en el estadístico  $I^2$ ). Se estimaron las diferencias promedio ponderadas por inversa de la varianza, y se realizaron metarregresiones para la valoración de los efectos por subgrupos, según el año de publicación, el sexo, la edad, el MQS y el tamaño de la muestra. El sesgo de publicación se determinó con gráfico en embudo y prueba de regresión lineal.

## Resultados

Luego de aplicar el diagrama PRISMA se identificaron 136 artículos; 8 ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo fueron aptos para el metanálisis, con la evaluación de 757 pacientes en total.

### Valoración del alivio de la sintomatología global del SII

Para la DPE se utilizaron los datos de los 8 estudios seleccionados, con modelo metaanalítico aleatorio. Se observaron efectos positivos para el tratamiento con BP, con DPE positiva de 0.64 (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.45 a 0.82,  $p < 0.0001$ ), con heterogeneidad no significativa ( $I^2 = 6.3\%$ ,  $\chi^2 = 8.36$ ,  $df = 7$ ,  $p = 0.30$ ). La fortaleza del efecto se revisó por medio de metarregresión. No se observaron diferencias significativas según el año de publicación (-0.004 por año de publicación; -0.02 a 0.01,  $p = 0.60$ ), el sexo (-0.41 para mujeres; -1.46 a 0.80,  $p = 0.55$ ), la edad (0.02 por año; -0.02 a 0.03,  $p = 0.87$ ), el MQS (-0.01 por unidad en el índice; -0.11 a 0.08,  $p = 0.09$ ) o el tamaño de la muestra (0.01 por cada 10 pacientes; -0.26 a 0.28,  $p = 0.94$ ). La inspección visual del gráfico en embudo no reveló sesgo de publicación.

Se comprobó un efecto beneficioso del tratamiento para el alivio de los síntomas globales del SII en el grupo de BP, respecto del grupo placebo, con RR positivo de 1.75 (IC 95%: 1.26 a 2.43,  $p < 0.0008$ ), con valor de  $I^2$  de 60.4%,

y con  $\chi^2 = 20.17$  ( $df = 7$ ,  $p = 0.005$ ). No se observaron diferencias significativas en relación con el año de publicación (RR=0.99 por año de publicación, 0.99 a 0.99,  $p = 0.52$ ), el sexo (RR=0.73 para mujeres, 0.8 a 6.19,  $p = 0.77$ ), la edad (1.01 por año, 0.97 a 1.06,  $p = 0.51$ ), el índice de calidad metodológica (1.06 por unidad, 0.96 a 1.17,  $p = 0.25$ ) o el tamaño de la muestra (RR=1 por paciente, 0.99 a 1.01,  $p = 0.64$ ).

Se estimaron mediciones alternativas del tamaño del efecto; el OR fue de 3.43 (2.00 a 5.88,  $p < 0.0001$ ), la diferencia absoluta de riesgo (DAR) fue de 0.26 (0.16 a 0.35,  $p < 0.0001$ ) y el NNT fue de 3.84 (2.85 a 17.8).

### Criterios secundarios de valoración

Al igual que para el alivio sintomático total, el BP se asoció con efectos beneficiosos en términos del alivio y la remisión del dolor abdominal, con DPE positiva de 0.82 (IC 95%: 0.62 a 1.02,  $p < 0.0001$ ) y con RR de 1.98 (IC 95%: 1.46 a 2.69,  $p \leq 0.0001$ ). El cociente de heterogeneidad total entre los estudios para la variabilidad total (estadístico  $I^2$ ) fue de 23.31% y de 51.51%, respectivamente. No se encontró heterogeneidad significativa cuando se consideraron las DPE.

Siete de los 8 estudios aportaron datos para la evaluación de los cambios en las deposiciones (consistencia y frecuencia) y de la distensión abdominal, como síntomas individuales. El BP se asoció con efectos positivos en términos de la frecuencia y la consistencia de las deposiciones, con DPE positiva de 0.53 (IC 95%: 0.33 a 0.72,  $p < 0.001$ ) y RR de 1.57 (IC 95%: 1.08 a 2.28,  $p = 0.0179$ ).

El análisis de la distensión abdominal reveló un efecto beneficioso positivo para el tratamiento con BP, con DPE de 0.52 (IC 95%: 0.37 a 0.67,  $p < 0.001$ ) y con RR de 1.52 (IC 95%: 1.15 a 2.00,  $p = 0.0033$ ). Para ambos síntomas se encontró algo de heterogeneidad, aunque solo cuando se consideró el porcentaje de éxito ( $\chi^2 = 22.2234$ ,  $df = 6$ ,  $p = 0.0011$  y  $\chi^2 = 14.4026$ ,  $df = 6$ ,  $p = 0.0254$ ), respectivamente.

Para todos los síntomas individuales analizados no se observaron diferencias significativas en el efecto del tratamiento con BP, por año de publicación, sexo, edad, MQS o tamaño de la muestra. Solo cuando se analizó el dolor abdominal como porcentaje de éxito (RR) se encontró un efecto relacionado con el MQS (1.08 por unidad, 1.03 a 1.14,  $p = 0.008$ ), de modo que el porcentaje de éxito asociado con el uso de BP fue más alto en los estudios de mejor calidad metodológica. También se observó un efecto significativo cuando se consideró el porcentaje de éxito para la distensión abdominal (1.001 por paciente, 1.00 a 1.001,  $p = 0.0028$ ). No se registró sesgo de publicación en la evaluación de los síntomas individuales.

Para el dolor abdominal se realizaron mediciones alternativas del efecto del tratamiento; el OR fue de 4.67 (IC 95%: 3.33 a 6.54,  $p < 0.0001$ ), la DAR fue de 0.34 (IC 95%: 0.27 a 0.41,  $p < 0.0001$ ) y el NNT fue de 2.94 (IC 95%: 2.46 a 3.70).

## Conclusión

Se confirma que el tratamiento con BP es eficaz para el alivio de los síntomas del SII, de manera independiente de la edad o el sexo de los pacientes, el año de publicación del estudio, el tamaño de la muestra y la calidad metodológica (MQS). El NNT obtenido en la presente revisión fue uno de los más bajos, respecto de los estimados con anterioridad para los antiespasmódicos, en pacientes con SII.