

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON

FACULTAD DE MEDICINA



**EFFECTO DE LOS ANTIESPASMÓDICOS, SOLOS O COMBINADOS,
EN EL TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE INTESTINO IRRITABLE:
REVISIÓN SISTEMÁTICA Y META-ANÁLISIS**

Por

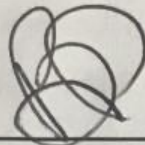
DR. LUIS ANTONIO RODRIGUEZ ROBLES

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN GASTROENTEROLOGÍA
Y ENDOSCOPIA DIGESTIVA**

NOVIEMBRE, 2016

**EFFECTO DE LOS ANTIESPASMÓDICOS, SOLOS O COMBINADOS,
EN EL TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE INTESTINO IRRITABLE:
REVISIÓN SISTEMÁTICA Y META-ANÁLISIS**

Aprobación de la tesis:



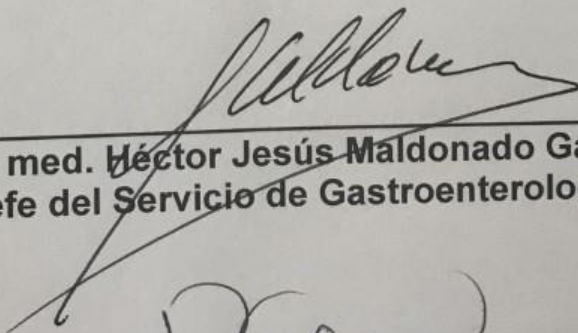
Dr. med. Francisco Javier Bosques Padilla
Director de la tesis



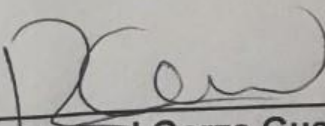
Dr. Aldo Azael Garza Galindo
Coordinador de Enseñanza



Dr. med. Francisco Javier Bosques Padilla
Coordinador de Investigación



Dr. med. Héctor Jesús Maldonado Garza
Jefe del Servicio de Gastroenterología



Dr. med. Raquel Garza Guajardo
Subdirectora de Estudios de Posgrado

CAPÍTULO II

INTRODUCCIÓN

2.1 Introducción y Justificación

Epidemiología e impacto global

El síndrome del intestino irritable (SII) es un trastorno del tracto gastrointestinal (TGI) que se caracteriza por dolor o molestia abdominal asociados con un cambio en la forma de las heces o de la frecuencia y que afecta a una proporción significativa de la población mundial, con una prevalencia mundial calculado de aproximadamente 11.2%¹. Otros síntomas comunes incluyen distensión, urgencia y la sensación de evacuación incompleta². Las mujeres reportan síntomas de SII con más frecuencia que los hombres; de igual manera, las personas más jóvenes son más susceptibles que las personas mayores³. El patrón de los síntomas del SII es cíclico, con más de la mitad de los pacientes con SII que informaron el mismo perfil de síntomas después de 1 y 7 años y otro 25% tiene síntomas de SII menores persistentes, y un 25% adicional que tiene la persistencia de síntomas que repercute en el estilo y la calidad de vida, lo cual traduce en una carga financiera significativa mediante la reducción de la productividad del trabajo y el aumento del uso de los recursos relacionados con la salud⁴. Por otro lado el SII también puede perjudicar seriamente la relación médico paciente, debido a que el control de síntomas ineficaz puede disminuir la credibilidad del médico y llevar al paciente a buscar otras opiniones^{5,6}.

Fisiopatología

En la fisiopatología del SII intervienen múltiples y diferentes mecanismos entre los cuales se han reconocido los trastornos motores, la hipersensibilidad visceral, las alteraciones de la microbiota intestinal o disbiosis, la disfunción

intestinal postinfecciosa, la sobrepoblación bacteriana, la inflamación de bajo grado, las alteraciones en la regulación inmune, la intolerancia e hipersensibilidad a alimentos, la mala absorción de ácidos biliares y los factores psicosociales, pero hasta el momento no se ha establecido un factor común para todos los casos.^{7-10.}

Estrategias de tratamiento

Dado que no existe un medicamento único para tratar a todos los pacientes con SII, se han recomendado 2 tipos de estrategias: dirigir el tratamiento al síntoma más molesto para el paciente (dolor, distensión, estreñimiento, diarrea), o a los mecanismos fisiopatológicos involucrados en la génesis de síntomas como hipersensibilidad visceral, alteraciones motoras, disbiosis, sobrecrecimiento bacteriano intestinal, homeostasis de líquidos y neuroplasticidad.¹¹⁻¹³

Los antiespasmódicos son un grupo de medicamentos que compiten con la acetilcolina en las terminaciones posganglionares parasimpáticas o bloquean los canales de calcio, inhibiendo la contracción del músculo liso¹⁴. Se han descrito varios subgrupos de antiespasmódicos¹⁵: 1) agentes relajadores directos (mebeverina, trimebutina); 2) derivados de escopolamina (butilioscina, levsina, hiosciamina, cimetropio); 3) derivados de amonio (que también bloquean los canales de calcio como el bromuro de otilonio y el bromuro de pinaverio) y 4) calcioantagonistas (citrato de alverina, fenoverina, rociverina, pirenzepina, menta piperita).

Un punto interesante a tratar es la combinación de los antiespasmódicos con fármacos tales como la simeticona o dimeticona. La dimeticona/simeticona disminuye la tensión superficial de las burbujas de gas y causa su coalescencia. La combinación de dimeticona con algunos antiespasmódicos ha demostrado ser efectiva, particularmente, en la mejoría del dolor y de la distensión abdominal¹⁶.

Aunque la mayor parte de los estudios han observado mejoría a corto plazo (6-8 semanas) y la presencia de efectos secundarios aumenta con el tiempo de uso, existe evidencia limitada del beneficio persistente a largo plazo en las principales variables de desenlace¹⁷.

La selección de la terapia adecuada para los pacientes con SII es un dilema clínico común, especialmente en una población de pacientes heterogénea con una amplia gama de síntomas¹⁸. Los antiespasmódicos son fármacos que se utilizan comúnmente en la práctica clínica para aliviar espasmos abdominales asociados con SII. El objetivo de estos medicamentos es reducir los síntomas de defecación al aumentar el tiempo de tránsito intestinal, la mejora de consistencia de las heces y la reducción de la frecuencia de deposiciones. La acción farmacológica de estos agentes no siempre es clara, y los mecanismos se mezclan a menudo¹⁹. A pesar de pertenecer a clases farmacológicamente diversas, el mecanismo de acción por el que se cree antiespasmódicos alivian los síntomas de SII (dolor y distensión abdominal) es a través de la reducción en la contracción del músculo liso (es decir, espasmos), pero también puede tener efectos sobre la hipersensibilidad visceral. No obstante, la disponibilidad antiespasmódica difiere entre países y su eficacia ha sido ampliamente discutido. La calidad general de las pruebas en todos los resultados para antiespasmódicos fue baja²⁰.

Justificación

En los Estados Unidos, el Colegio Americano de Gastroenterología revisión concluyó que los datos eran insuficientes para hacer una recomendación en cuanto a la eficacia de los agentes antiespasmódicos disponibles²¹.

En nuestro centro, hace cuatro años, Martínez et al, condujo una revisión sistemática de agentes antiespasmódicos, tanto solos como en combinación

para el tratamiento del SII, y llevó a cabo un meta-análisis de los datos obtenidos¹⁷. Ahora hemos decidido llevar a cabo una actualización de los ensayos clínicos más recientes para determinar la efectividad clínica de los agentes antiespasmódicos disponibles.

CAPÍTULO III

OBJETIVO

El objetivo de la presente revisión es describir el efecto de los fármacos antiespasmódicos disponibles que se recomiendan hoy día en el tratamiento del SII, así como sus efectos adversos, y la evidencia que apoya su administración.

CAPÍTULO IV

MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 Métodos

Se realizó una búsqueda con los términos "síndrome de intestino irritable" Y cada uno de los siguientes antiespasmódicos: bromuro de pinaverio, mebeverina, bromuro de otilonio, trimebutina, alverina, hioscina, bromuro de pinaverio/simeticona, alverina/simeticona, fenoverina, drotaverina y dicyclomina. Se utilizaron tres motores de búsqueda; a saber, MEDLINE, Google Scholar y EBSCO. La búsqueda se realizó entre enero de 1960 a marzo de 2016. Dos médicos realizaron la búsqueda, a continuación, revisaron los resultados y se resolvieron las discrepancias existentes.

4.2 Criterios de inclusión

Se utilizaron los siguientes criterios para la selección de los estudios: ensayos controlados aleatorizados que incluyeron sujetos mayores de 16 años de edad, un diagnóstico de SII en base a criterios clínicos aceptados (Roma I, II o III), o los criterios de diagnóstico complementados con herramientas de diagnóstico específicas cuando sea necesario. Se incluyeron agentes antiespasmódicos en comparación con placebo con un período de tratamiento mínimo de 14 días. La respuesta al tratamiento se evaluó mediante la mejora global de los síntomas, dolor abdominal (referido por los pacientes o médicos), distensión abdominal, y la frecuencia de eventos adversos. Se evaluó la calidad metodológica mediante la escala de Jadad (Tabla 1), que evalúa cada ensayo de acuerdo con la calidad de la descripción científica del método aleatorio. La escala de 0 a 5

puntos: Una puntuación de 2 o menos se considera baja calidad y alta calidad con 3 o superior. La presente revisión sólo incluyó estudios con una puntuación de Jadad de 3 o superior²².

4.3 Criterios de exclusión

Se excluyeron los ensayos en base al título y el resumen.

Se excluyeron aquellos que no presentan la siguiente frase en el título "ensayo/estudio aleatorizado" y los que no se describen en el resumen que el estudio era aleatorio y se comparara con placebo. Los criterios adicionales de exclusión fueron la duplicación entre diferentes búsquedas o diferentes motores de búsqueda, informes comparan los agentes, los estudios cruzados, explicación de manera inadecuada de los resultados y una baja puntuación de Jadad.

En resumen, usando los términos "síndrome de intestino irritable Y cada uno de los antiespasmódicos anteriormente mencionados", se identificaron a partir de motores de búsqueda: en MEDLINE, 271 (seleccionando sólo los ensayos clínicos aleatorizados), a partir de Google Scholar 7916 y desde EBSCO se encontraron 30 estudios potenciales.

4.4 Análisis estadístico

Por último, el meta-análisis se llevó a cabo de acuerdo con protocolos predeterminados y siguiendo las recomendaciones estándar propuesto por el Sack et al (Tabla 2). Se utilizó Excel para Windows 2000 (Microsoft) así como el Comprehensive Meta-Analysis V2© para Biostat, Inc. Cada análisis fue hecho de acuerdo con las recomendaciones estándar propuesto por Sack et al siguiendo estas determinaciones: Calculándose dos pruebas de heterogeneidad entre el fármaco activo *versus* el resultado del grupo control, a saber I² y Q de Cochrane. Esto fue significativo cuando se encontraba una $p < 0.10$ y/o valor que

fuera >25%. En caso de una heterogeneidad significativa, se decidió realizar un análisis a través de un modelo de efecto aleatorio, y debido a que esto no es posible a través de una sola manera, se optó por utilizar siete métodos y considerar el mejor y peor escenario. Se identificó igualmente la contribución de cada estudio para cada desenlace. La eficacia del antiespasmódico fue definida de acuerdo al método Peto, si la heterogeneidad lo permitía. Adicionalmente se utilizó un gráfica de funnel plot para evaluar el sesgo de la publicación. Finalmente el número necesario a tratar se calculó a través del control del riesgo asumido con la siguiente fórmula

$$\text{NNT} = \frac{1}{\left| \text{ACR} - \frac{\text{OR} \times \text{ACR}}{1 - \text{ACR} + \text{OR} \times \text{ACR}} \right|}$$

Se tomaron como puntos a evaluar:

- Mejoría global
- Dolor abdominal
- Distensión abdominal
- Efectos adversos

El efecto de los fármacos antiespasmódicos vs placebo se expresó como OR e IC 95%.

CAPÍTULO V

RESULTADOS

5.1 Ensayos clínicos aleatorizados incluidos

Un total de 7916 publicaciones se identificaron de 1960 a 2016. Después de una búsqueda sistemática y selección estratégica (Figura 1); de éste total, solamente, se incluyeron en el meta-análisis 23 ensayos (Tabla 3), al aplicarse los criterios de Jadad.

Diez agentes específicos, solos o en combinación (Bromuro de pinaverio, mebeverina, bromuro de otilonio, trimebutina, alverina, hioscina, pinaverio/simeticona, alverina/simeticona, dicyclomina y drotaverina) fueron evaluados en el análisis.

Un total de 1874 pacientes en el grupo de tratamiento y 1861 en el grupo placebo. Los desenlaces a evaluar fueron: Mejoría global, dolor abdominal, distensión abdominal y eventos adversos.

De los ensayos incluidos; 6 analizaron mebeverina; 4, otilonio; 3, hioscina, 2, trimebutina; 1, alverina; 1, alverina/simeticona; 1, dicyclomina; 3 pinaverio; 1 pinaverio/simeticona y 1 drotaverina.

A pesar de que la búsqueda sistemática fue para ensayos clínicos de alta calidad, no todos los ensayos reportaban los cuatro desenlaces, de tal manera que un número variable de ensayos se incluyeron para cada variable.

5.2 Meta-análisis

Mejoría global

Veinte ensayos fueron incluidos en el análisis de mejoría global. La muestra total para este rubro incluyó 3242 pacientes, con 1627 en el grupo de tratamiento y el resto en el grupo placebo. En el análisis exploratorio se muestra el OR para cada fármaco, con una I^2 de 76.9 (Figura 2). Se evaluó la heterogeneidad ($Q=82.22$, $df=19$, $p\text{-val}<0.0001$) y se realizó un modelo de efecto aleatorio usando 7 métodos (Figura 3), considerando finalmente el escenario más optimista y el escenario más pesimista (Figura 4). Concluyendo para mejoría global un OR 1.75, 95%CI 1.2-2.4 (Figura 5).

Se observó una diferencia significativa favoreciendo, alverina/simeticona, pinaverio, otilonio, drotaverina, mebeverina y trimebutina, con una contribución de >50% (Figura 6). Asimismo se evaluó el sesgo de publicación para este desenlace que se muestra en Figura 7. El NNT para el desenlace de mejoría global fue de 2.33 (Figura 8).

Dolor abdominal

Quince ensayos fueron incluidos en el análisis de dolor abdominal. La muestra total para este rubro incluyó 3045 pacientes, con 1523 en el grupo de tratamiento y el resto en el grupo placebo. En el análisis exploratorio se muestra el OR para cada fármaco, con una I^2 de 84.29 (Figura 9). Se evaluó la heterogeneidad ($Q=61.66$, $df=14$, $p\text{-val}<0.0001$) y se realizó un modelo de efecto aleatorio usando 7 métodos (Figura 10), considerando finalmente el escenario más optimista y el escenario más pesimista (Figura 11). Concluyendo para dolor abdominal un OR 2.3, 95%CI 1.5-3.5 (Figura 12).

Se observó una diferencia significativa favoreciendo a pinaverio, otilonio, drotaverina, mebeverina y trimebutina, con una contribución >40% (Figura 13). Asimismo se evaluó el sesgo de publicación para este desenlace que se muestra en figura 14. El NNT para el desenlace de dolor abdominal fue de 1.01 (Figura 15).

Distensión abdominal

Ocho ensayos fueron incluidos en el análisis de distensión abdominal. La muestra total para este rubro incluyó 1904 pacientes, con 952 en el grupo de tratamiento y el resto en el grupo placebo. En el análisis exploratorio se muestra el OR para cada fármaco, con una I^2 de 59.9 (Figura 16). Se evaluó la heterogeneidad ($Q=23.69$, $df=7$, $p\text{-val}<0.0013$) y se realizó un modelo de efecto aleatorio usando 7 métodos (Figura 17), considerando finalmente el escenario más optimista y el escenario más pesimista (Figura18). Concluyendo para distensión abdominal un OR 1.48 95%CI 1.5-2.08 (Figura 19).

Una diferencia significativa favorece a pinaverio y mebeverina, con una contribución >20% (Figura 20). Asimismo se evaluó el sesgo de publicación para este desenlace que se muestra en figura 21. El NNT para el desenlace de distensión abdominal fue de 4.89 (Figura 22).

Eventos adversos

Diez ensayos fueron incluidos en el análisis de eventos adversos. La muestra total para este rubro incluyó 2943 pacientes, con 1473 en el grupo de tratamiento y el resto en el grupo placebo. En el análisis exploratorio se muestra el OR para cada fármaco (Figura 23). Se evaluó la heterogeneidad ($Q=7.5$, $df=9$, $p\text{-val}=0.58$). No hubo modelo de efecto aleatorio (Figura 24). Concluyendo para efectos adversos un OR 1.01 95%CI 0.76-1.33 (Figura 25).

En la (Figura 26) se muestra la contribución de cada estudio para el desenlace de eventos adversos. El NNT para el desenlace de mejoría global fue de 16.

CAPÍTULO VI

DISCUSIÓN

Estudios previos hacen mención sobre la discrepancia entre los diferentes ensayos clínicos debido a la falta de uniformidad de los criterios diagnósticos. En el presente análisis hemos decidido retirar dichos ensayos que tuvieran una puntuación en la escala de Jadad menor a 3, en otras palabras, de baja calidad. Esto debido a que un análisis de ensayos de baja calidad podría ser motivo de un importante sesgo en la interpretación de resultados.

Un meta-análisis, que incluyó 29 estudios y a un total de 2,333 pacientes, comparó los antiespasmódicos con placebo y observó la superioridad de los antiespasmódicos, como grupo, en la mejoría del dolor abdominal (el 58% de los pacientes con antiespasmódicos mejoraron en comparación con el 46% del grupo placebo $p < 0.001$), en la mejoría global (el 57% de tratados con antiespasmódicos mejoraron en comparación con el 39% que recibieron placebo, $p < 0.001$) y en el puntaje de síntomas (el 37% de los tratados con antiespasmódicos mejoraron en comparación con el 22% de los tratados con placebo, $p < 0.01$), con un número necesario para tratar (NNT) de 7, 5 y 3, respectivamente⁴⁵. Otra revisión sistemática y metaanálisis¹⁷ con 23 estudios y 2,585 pacientes mostró hallazgos similares. Algunos subanálisis han mostrado mejoría de desenlaces particulares con algún antiespasmódico específico: bromuro de otilonio (reducción de problemas relacionados con la defecación y mejoría global), bromuro de pinaverio (reducción de molestia para evacuar)⁴⁶. Otros trabajos han mostrado mejoría de algún antiespasmódico (mebeverina) solo en estudios no controlados con placebo.

Para el desenlace de mejoría global, solamente el bromuro de otilonio OR 2.03 (95%CI 1.49-2.77) y alverina/simeticona OR 1.76 (95%CI 1.18-2.61) mostraron

valores significativos una vez que fueron evaluados a través del modelo de efecto aleatorio. Para el rubro de dolor abdominal, alverina/simeticona OR 1.48 (95%IC 1.00-2.19) y bromuro de otilonio OR 1.83 (95%CI 1.43-2.34) demostraron valores significativos. Recientemente, dos resúmenes que estudiaron la combinación de bromuro de pinaverio/simeticona llevan a conclusiones interesantes. Éstos reportaron que el bromuro de pinaverio/simeticona fue efectivo para el alivio de dolor abdominal en pacientes con síndrome de intestino irritable, no así para distensión abdominal. Sin embargo estos resúmenes no contenían los datos necesarios para ser incluidos en éste meta-análisis.

La debilidad principal de éste meta-análisis fue la variabilidad entre los grupos de pacientes a través de los diferentes ensayos clínicos así como la insuficiencia de datos con respecto a la adherencia de tratamiento y la duración de tiempo que el paciente ingiere el fármaco. La heterogeneidad es una de las principales adversarias de las revisiones sistemáticas y meta-análisis, aún cuando ésta no pueda explicarse, debe asumirse y lidiar con ella.

En el presente meta-análisis, decidimos asumir la heterogeneidad y lidiar con la misma a través de un modelo de efectos aleatorios con una mejor estimación de la varianza, debido a que nos permite el análisis de la varianza entre ensayos y estimación de los diferentes efectos.

CAPÍTULO VII

CONCLUSIONES

1. Los agentes antiespasmódicos son mejores que el placebo para el tratamiento del SII, con casi ningún evento adverso grave.
2. Incluidos la combinación de antiespasmódicos y agentes antiespumantes para mejorar el efecto clínico de antiespasmódicos.
3. Además se incluyó por primera vez drotaverina.
4. Los puntos débiles de este meta-análisis fueron la heterogeneidad entre los grupos de pacientes en diferentes ensayos y la insuficiencia de datos, tales como la adherencia al tratamiento y el período de tiempo durante el cual cada paciente tomó los medicamentos.
5. La heterogeneidad se produce debido a que los efectos en las poblaciones que los estudios representan no son las mismas.

CAPÍTULO VIII

ANEXOS

8.1 TABLAS

Tabla 1. Escala de Jadad

	Pregunta	Puntuación
1	¿El estudio se describe como aleatorizado?	Sí: 1 punto No: 0 puntos
2	¿Se describe el método utilizado para generar la secuencia de aleatorización?	Sí: 1 punto No: 0 puntos
3	¿Es adecuado el método utilizado para generar la secuencia de aleatorización?	Sí: 0 puntos No: -1 puntos
4	¿El estudio se describe como doble ciego?	Sí: 1 puntos No: 0 puntos
5	¿Se describe el método de cegamiento?	Sí: 1 puntos No: 0 puntos
6	¿Es adecuado el método de cegamiento?	Sí: 0 puntos No: -1 puntos
7	¿Hay una descripción de las pérdidas de seguimiento y abandonos?	Sí: 1 puntos No: 0 puntos

Tabla 2. Recomendaciones de Sacks para meta-análisis.

Búsqueda de literatura
Listado de ensayos analizados
Tratamiento asignado
Rangos de cara
Características de pacientes
Comorbilidades
Dimensión
Control y análisis de sesgo potencial
Análisis estadístico
Análisis de sensibilidad
Resultados
Problemas pendientes

Tabla 3. Lista de ensayos clínicos incluidos en el meta-análisis.

Author and year	Medication dosis	Treatment periods (weeks)	Diagnostic criteria	Jadad	PMID
Wittman 2010	Alverine/Simethicone 60/300 mg	4	ROME III	4	20003095
Page 1981	Dicycloverine 160 mg	2	Clinical	4	7016973
Ritchie 1979	Hyoscine 40 mg	4	Clinical	4	32949
Nigam 1994	Hyoscine 40 mg	4	Clinical	3	6526796
Shafer 1990	Hyoscine 30 mg	4	Clinical	3	2210587
Connel 1965	Mebeverine 400 mg	12	Clinical	5	5318612
Tarsmann-Jones 1973	Mebeverine 400 mg	4	Clinical	4	4581721
Berthelot 1981	Mebeverine 400 mg	8	Clinical	4	Gaz Med France 1981
Kruis 1986	Mebeverina 400 mg	16	Clinical	4	3019810
Enck 2005	Mebeverina Not reported	4	Clinical	4	16123895
Barbier 1981	Otilonium 320 mg	2	Clinical	3	Ars Medici Revue
Battaglia 1998	Otilonium 120 mg	15	Clinical	3	9798806
Glende 2002	Otilonium 120 mg	15	Clinical	3	12468954
Levy 1977	Pinaverium bromide 150 mg	2	Clinical	3	339352
Delmont 1981	Pinaverium bromide 150 mg	4	Clinical	4	7029167
Liang 2015	Pinaverium bromide 150 mg	4	ROME III	5	25632806
Schmulson 2011	Pinaverium/Simethicone 200/ 600 mg	12	ROME III	5	23375823
Fielding 1980	Trimebutine 600 mg	24	Clinical	3	7000730
Moshal 1979	Trimebutine 600 mg	4	Clinical	4	456734
Rai 2014	Drotaverine 240 mg	4	ROME II	4	25434320
Secco 1983	Mebeverine 400 mg	4	Clinical	4	6339996
Clave 2011	Otilonium 120 mg	15	ROME II	5	21679214
Mitchell 2002	Alverine 120 mg	12	Clinical	4	12030962

8.2 FIGURAS

Figura 1. Búsqueda sistemática y selección estratégica.

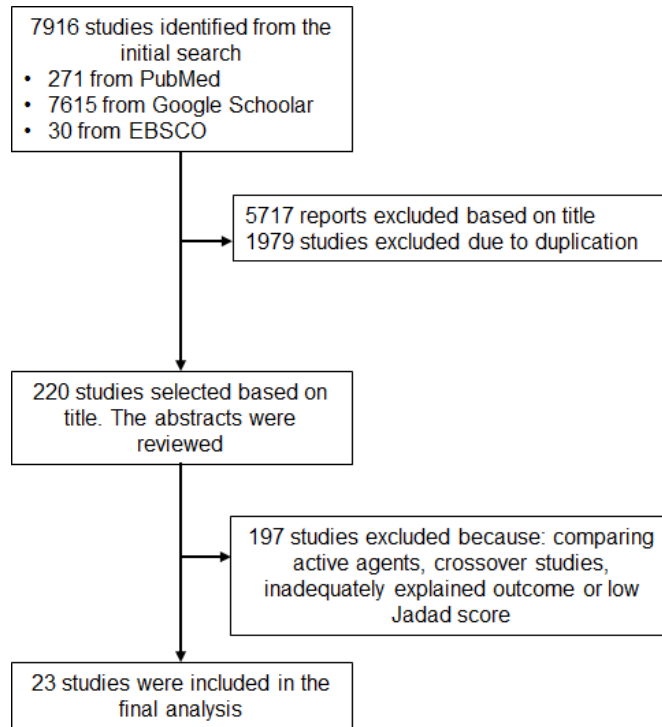


Figura 2. Análisis exploratorio para mejoría global.

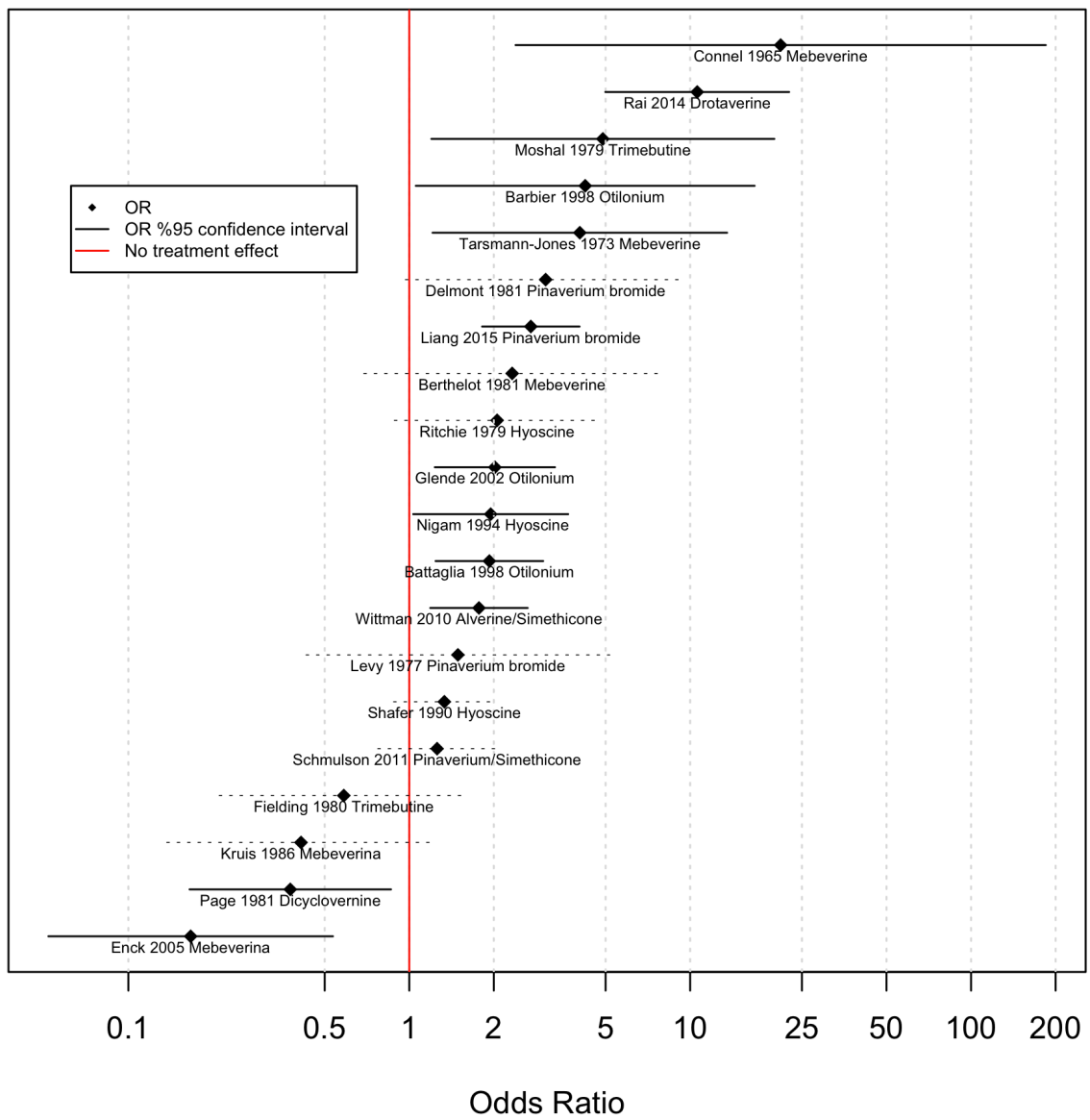


Figura 3. Modelo de efecto aleatorio para mejoría global.

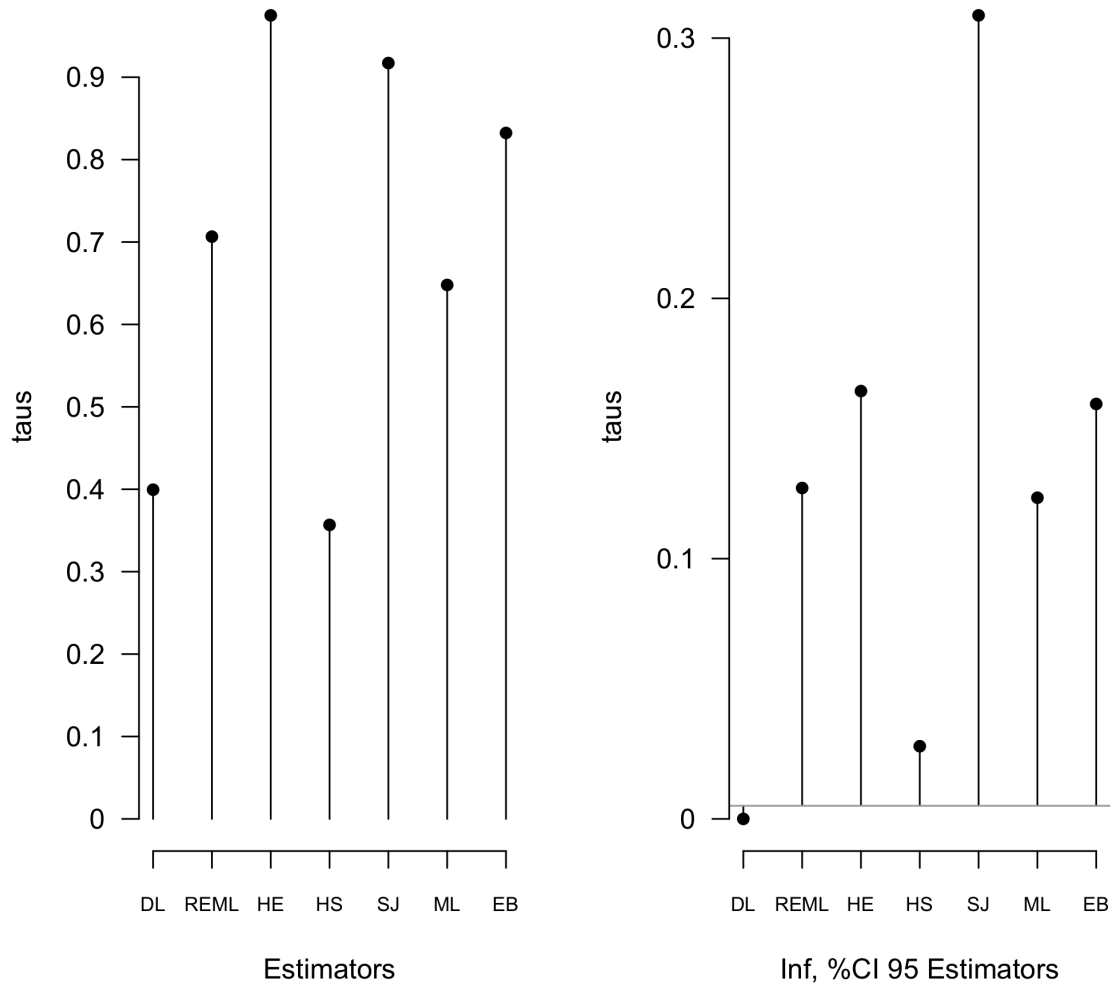


Figura 4. Estimación de modelo de efecto aleatorio para mejoría global.

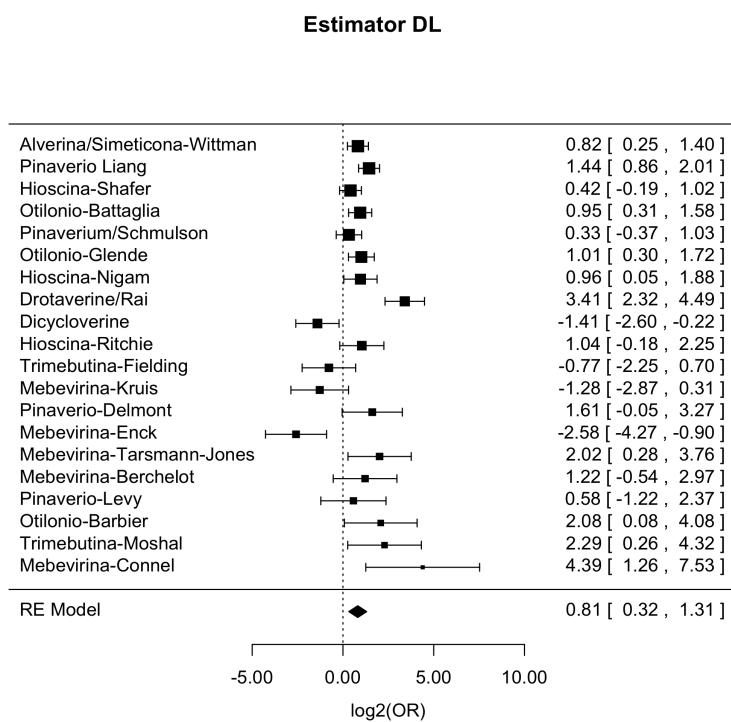
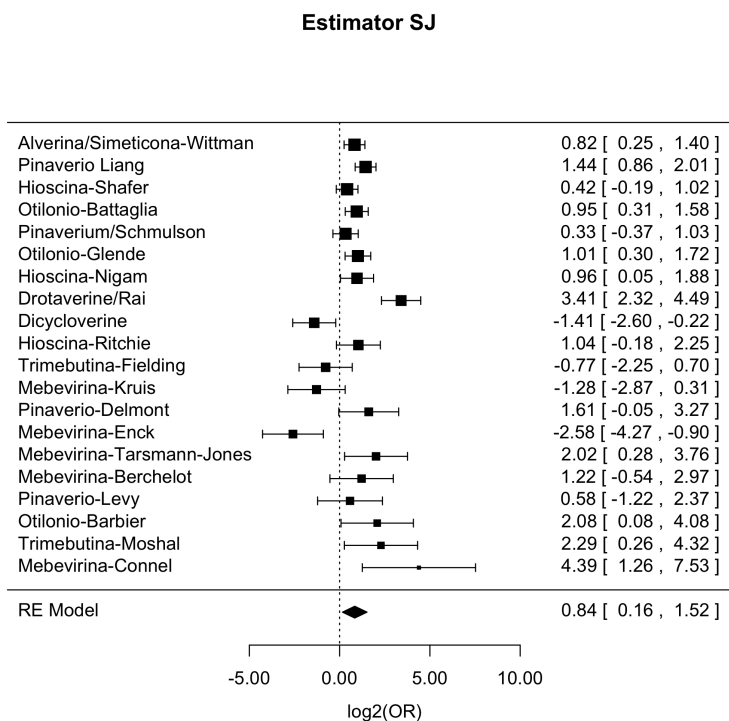


Figura 5. Comportamiento de modelo de efecto aleatorio para mejoría global.

	DL	SJ
Q (Heterogeneity test)	82.22	82.26
Q p_value	1.701E-09	1.701E-09
I^2 (%) Unexplained variance	76.9	88.43
H^2 Unexplained heterogeneity (>1)	4.3	8.64
Odds Ratio	1.75	1.78
CI 95%	(1.2,2.4)	(1.1,2.9)

Figura 6. Contribución de ensayos clínicos para mejoría global.

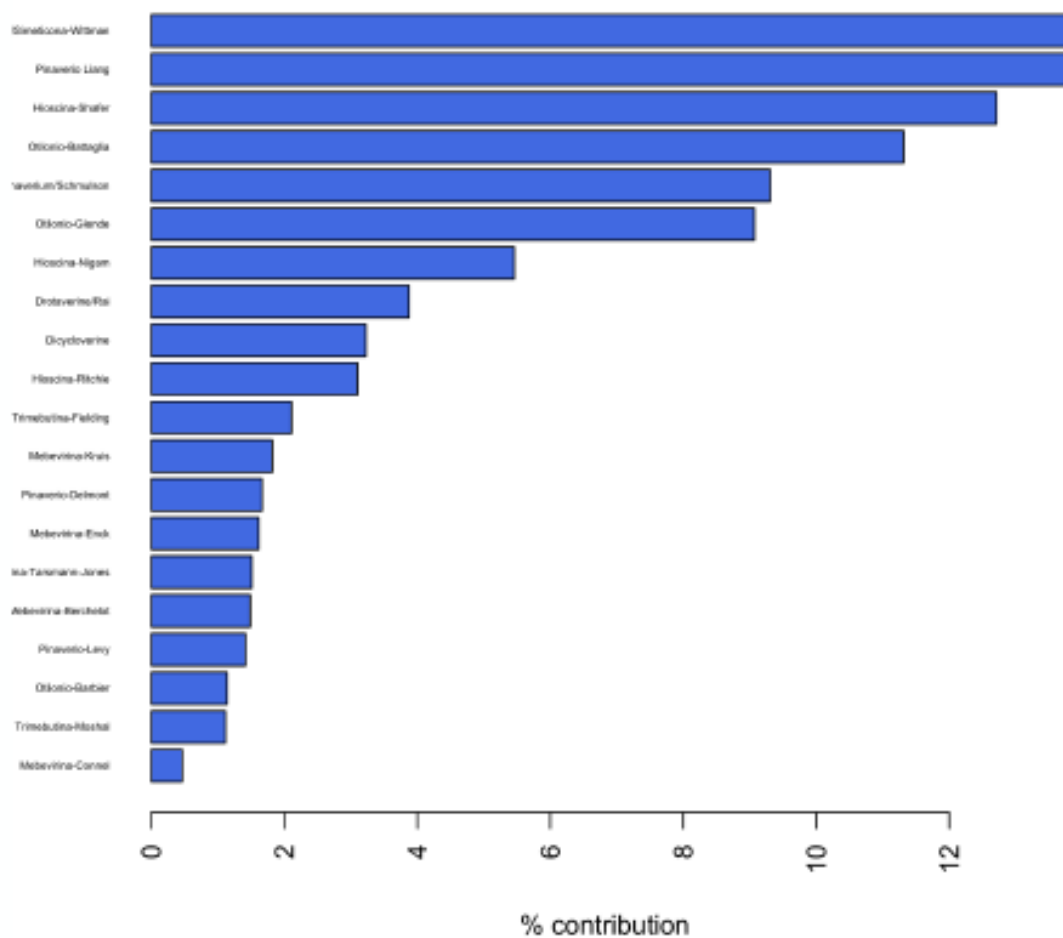


Figura 7. Análisis de sesgo de publicación para mejoría global.

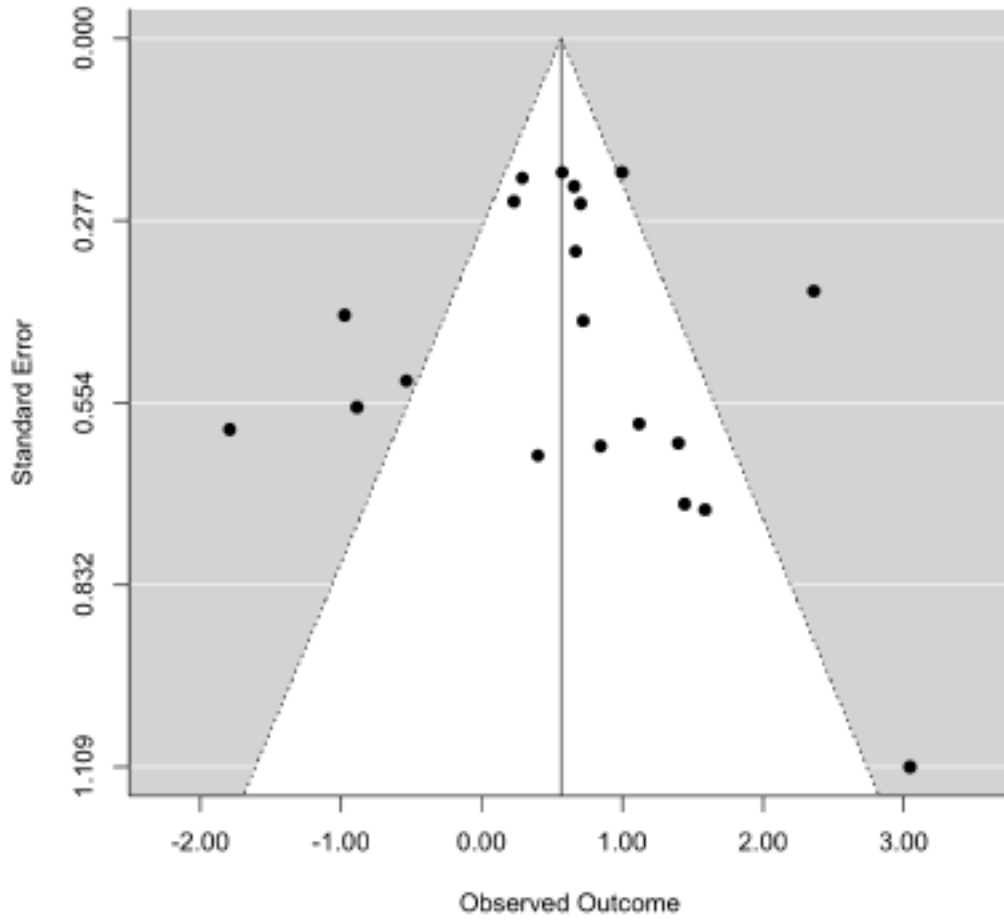
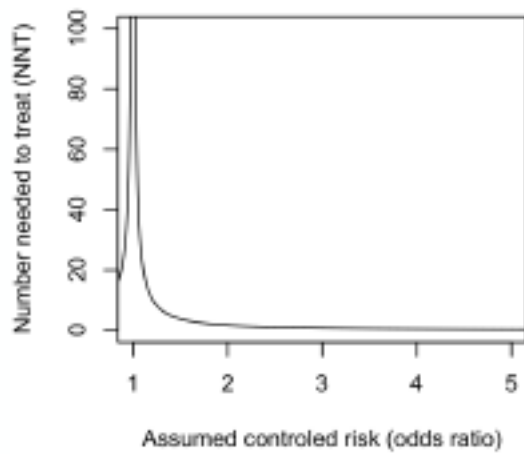
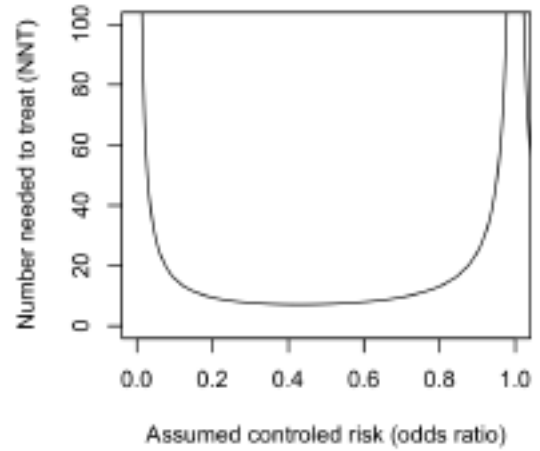
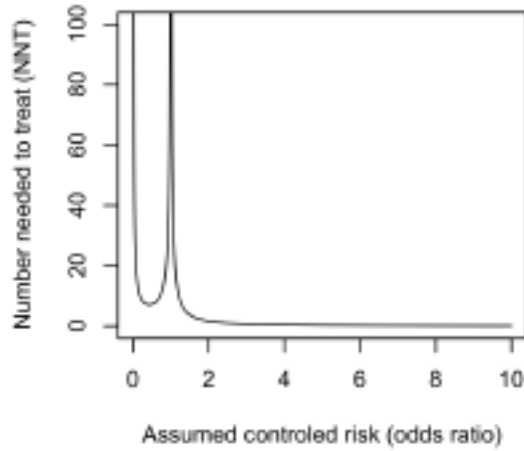


Figura 8. Cálculo de NNT para mejoría global.



ACR	NNT
0.25	8.35
0.5	7.26
0.75	11.02
1.25	8.21
1.5	3.75
1.75	2.33
2	1.65

Figura 9. Análisis exploratorio para dolor abdominal.

Abdominal pain

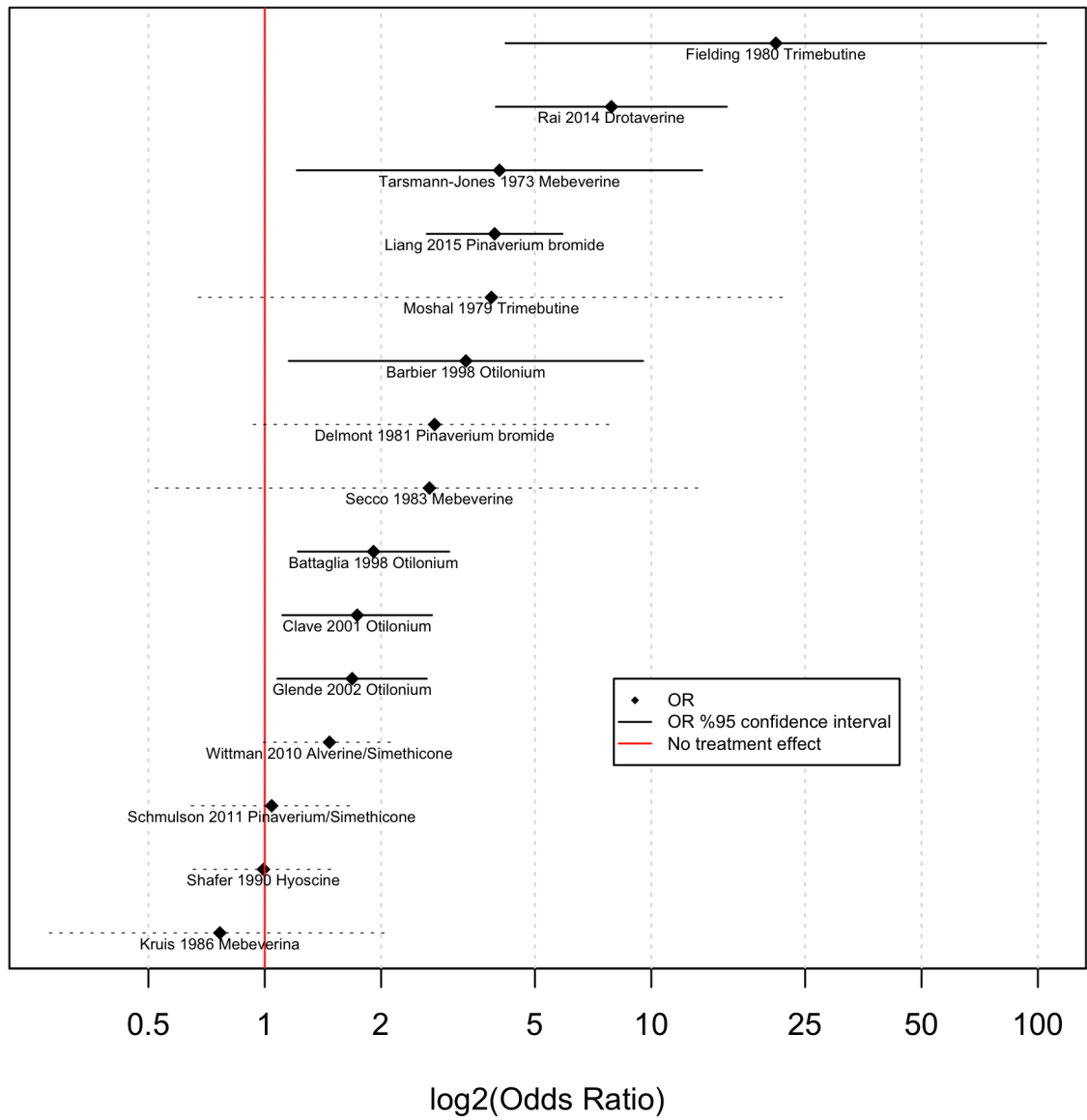


Figura 10. Modelo de efecto aleatorio para dolor abdominal.

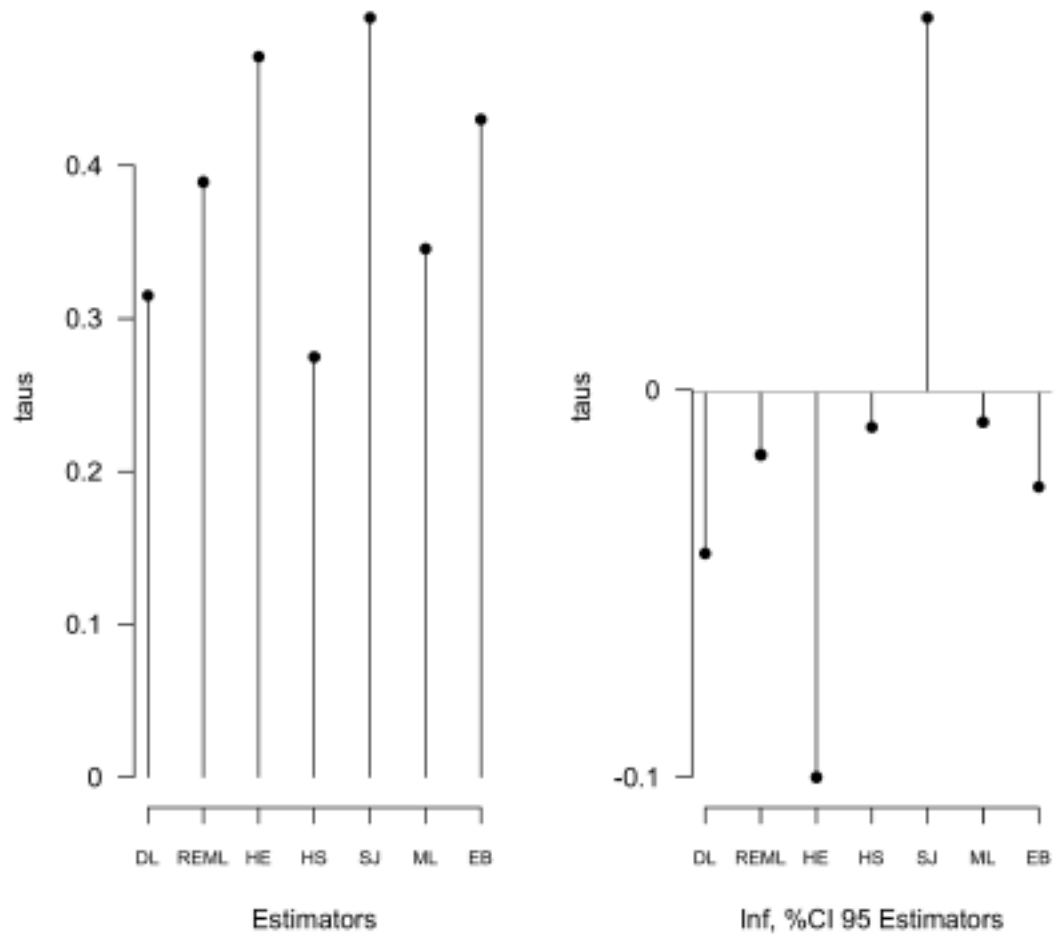


Figura 11. Estimación de modelo de efecto aleatorio para dolor abdominal.

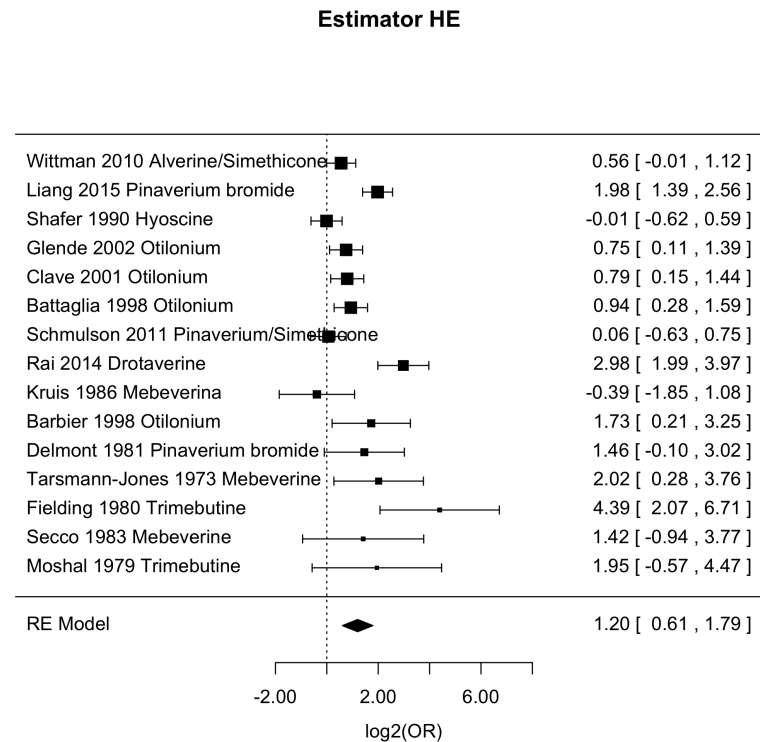
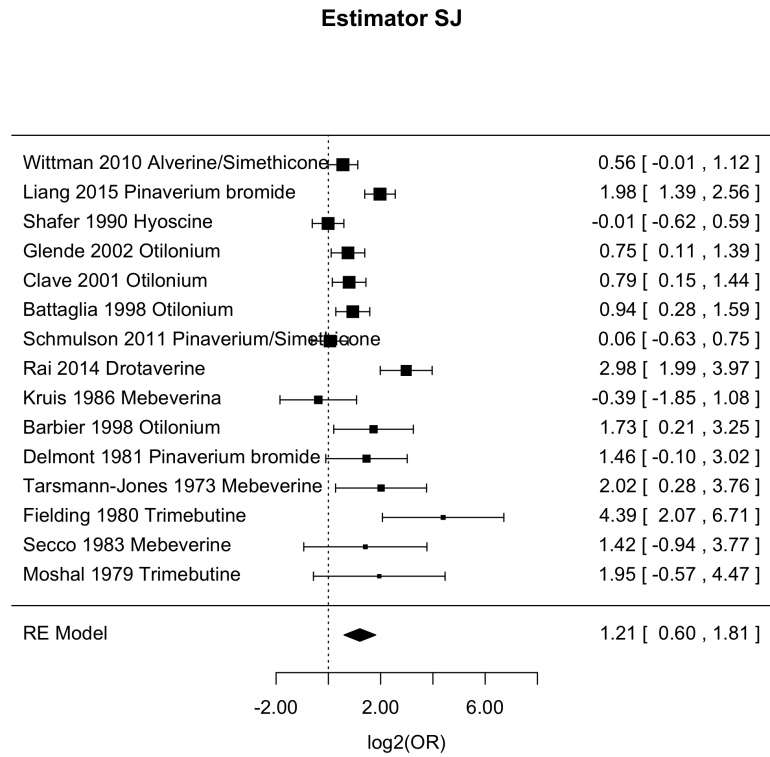


Figura 12. Comportamiento de modelo de efecto aleatorio para dolor abdominal.

	SJ	HE
Q (Heterogeneity test)	61.66	61.66
Q p_value	5.97E-08	5.97E-08
I² (%) Unexplained variance	84.29	83.5
H² Unexplained heterogeneity (>1)	6.3	6.1
Odds Ratio	2.3	2.2
CI 95%	(1.5,3.5)	(1.5,3.4)

Figura 13. Contribución de ensayos clínicos para dolor abdominal.

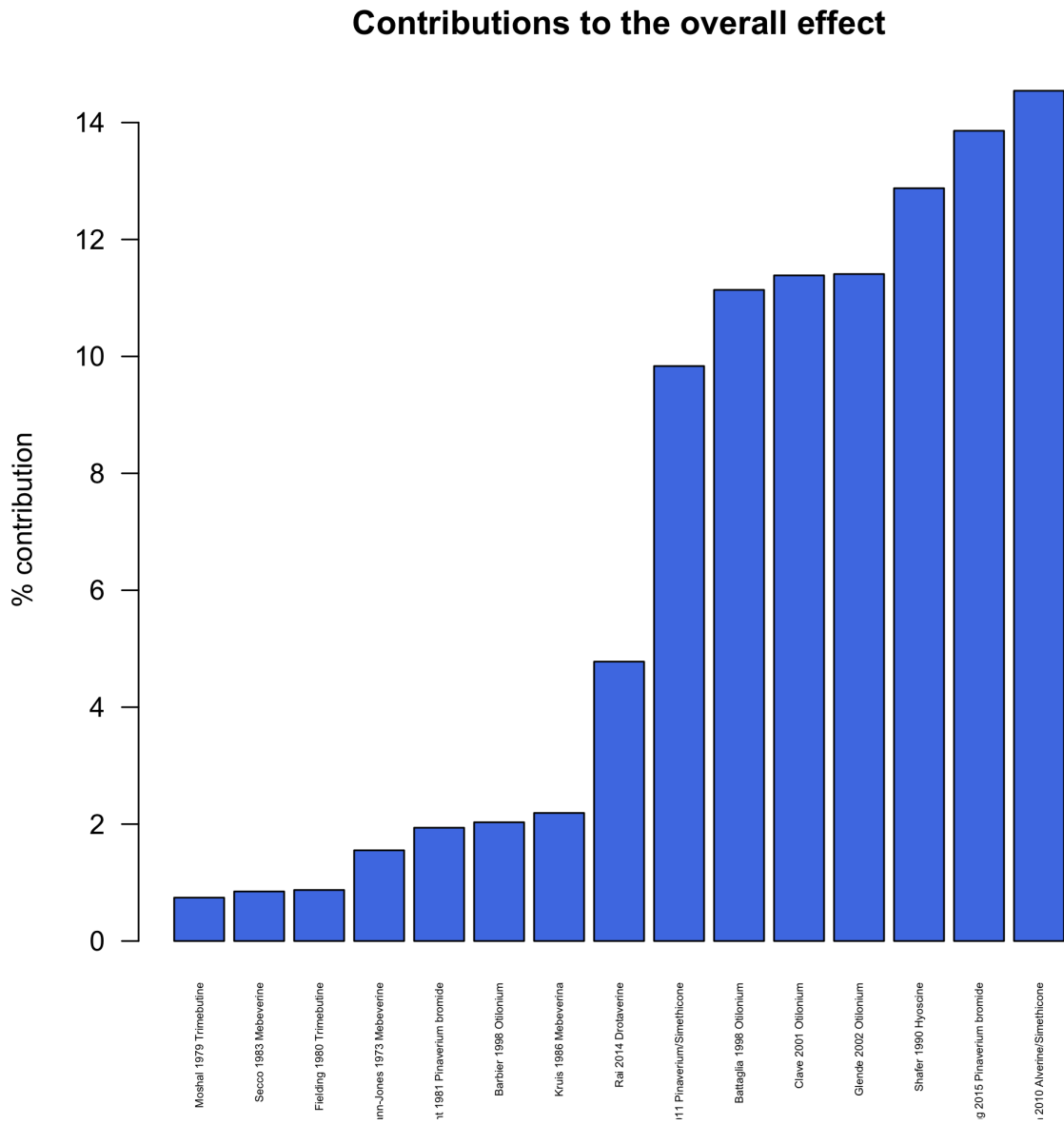


Figura 14. Análisis de sesgo de publicación para dolor abdominal.

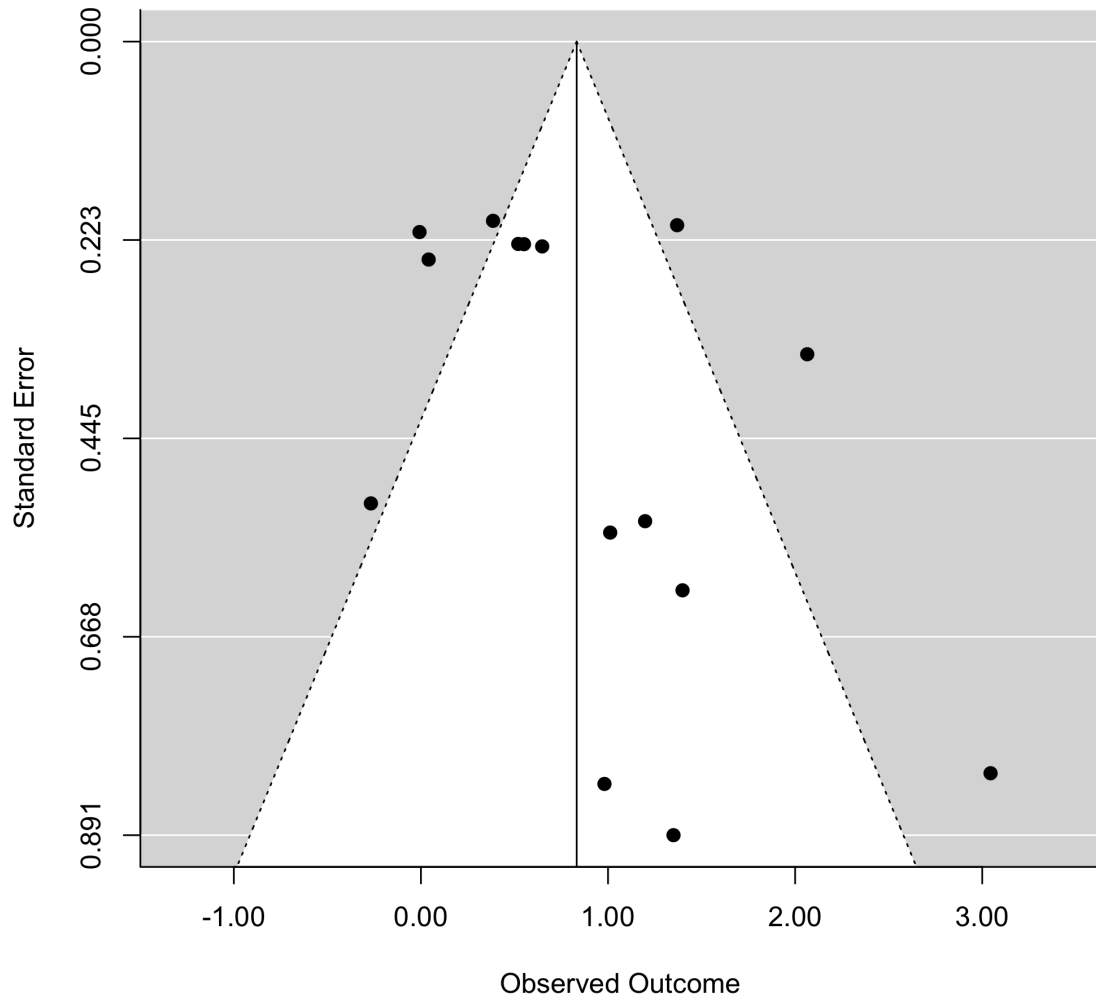


Figura 15. Cálculo de NNT para dolor abdominal.

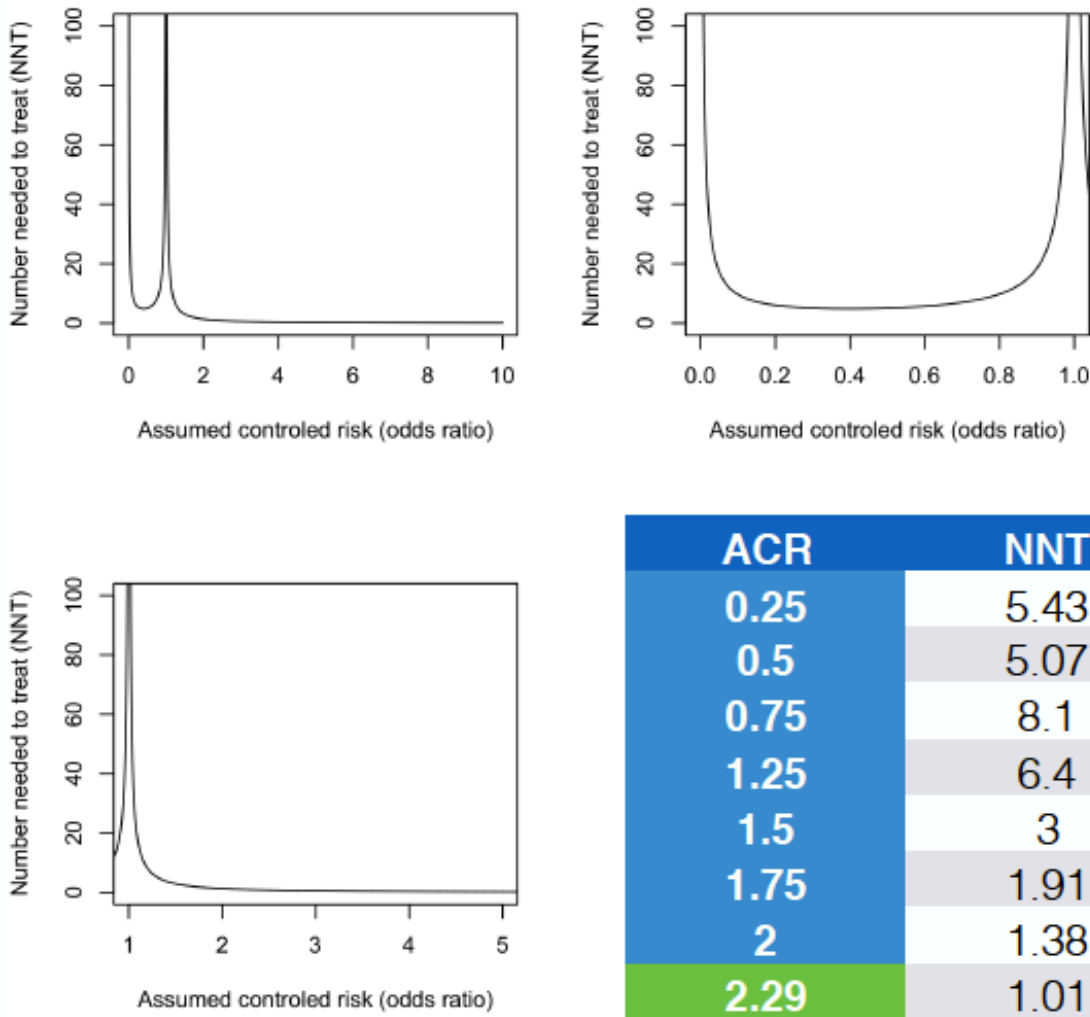


Figura 16. Análisis exploratorio para distensión abdominal.
EficaciaDistAbdom

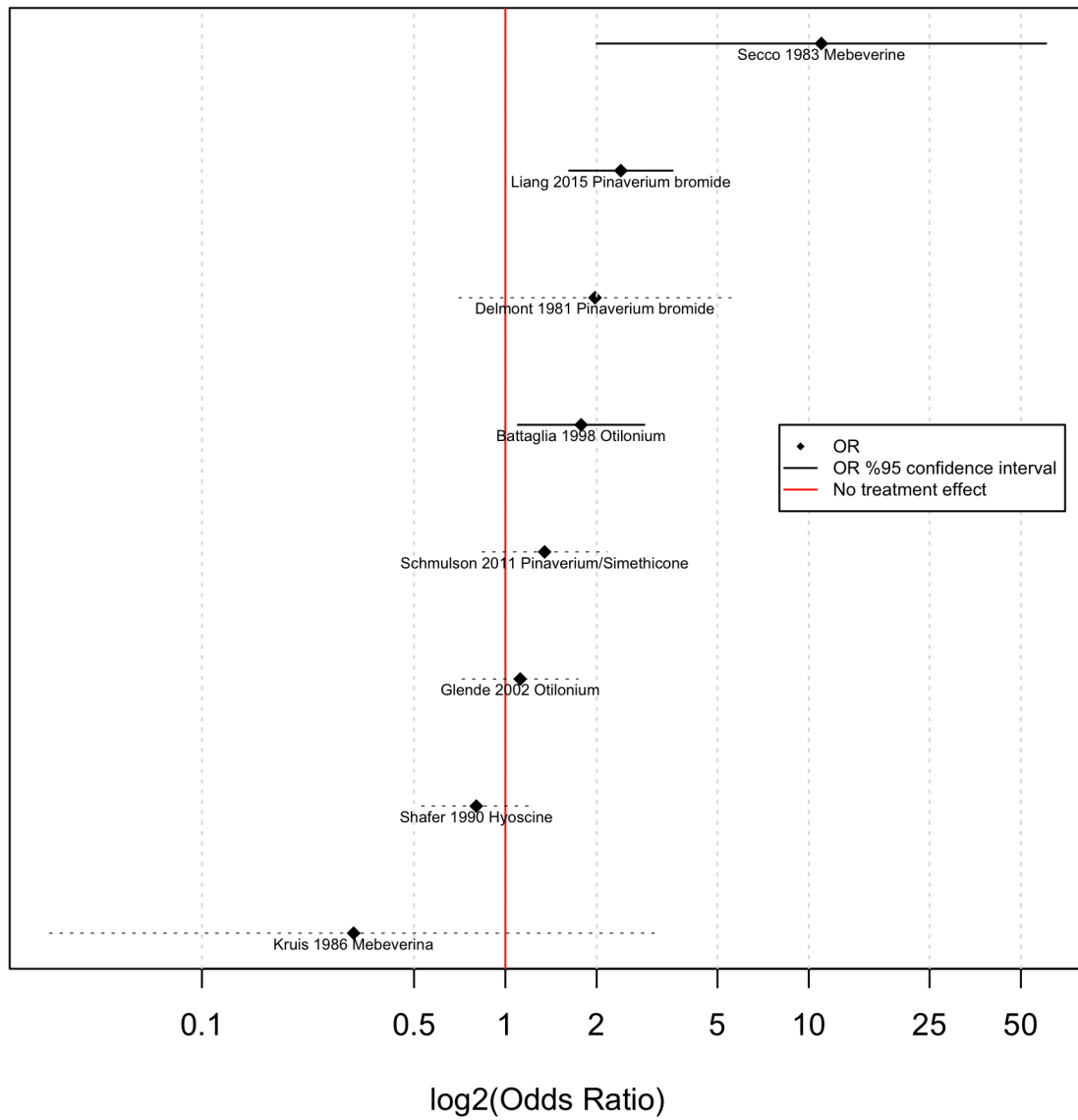


Figura 17. Modelo de efecto aleatorio para distensión abdominal.

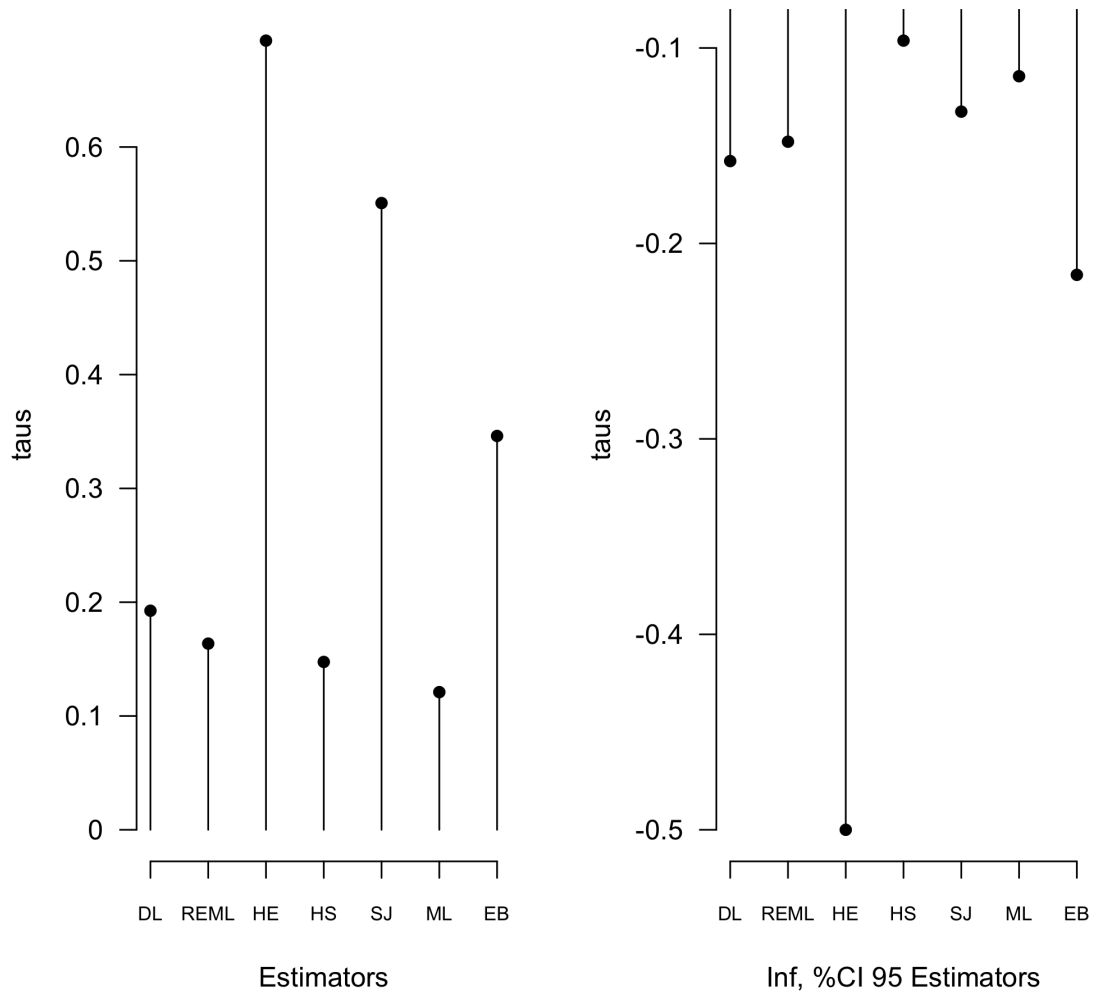
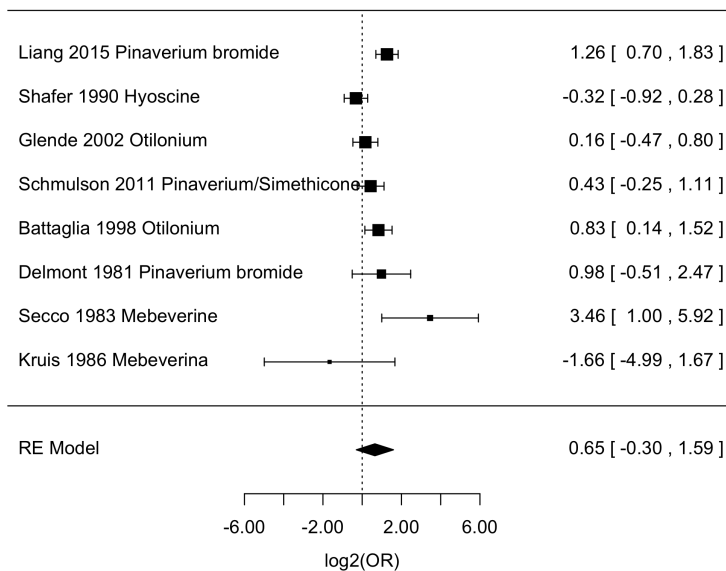


Figura 18. Estimación de modelo de efecto aleatorio para distensión abdominal.

Estimator HE



Estimator ML

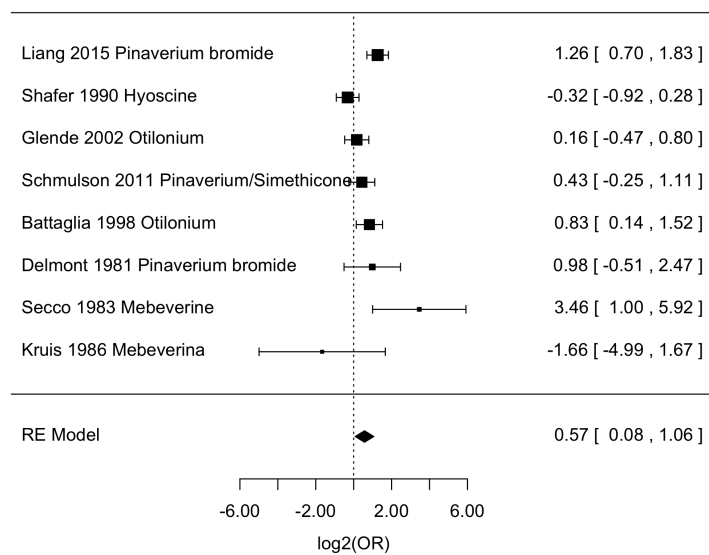


Figura 19. Comportamiento de modelo de efecto aleatorio para distensión abdominal.

	ML	HE
Q (Heterogeneity test)	23.6	23.6
Q p_value	0.0012	0.0012
I² (%) Unexplained variance	59.9	89.5
H² Unexplained heterogeneity (>1)	2.4	9.5
Odds Ratio	1.48	1.5
CI 95%	(1.05,2.08)	(0.8,3.2)

Figura 20. Contribución de ensayos clínicos para distensión abdominal.

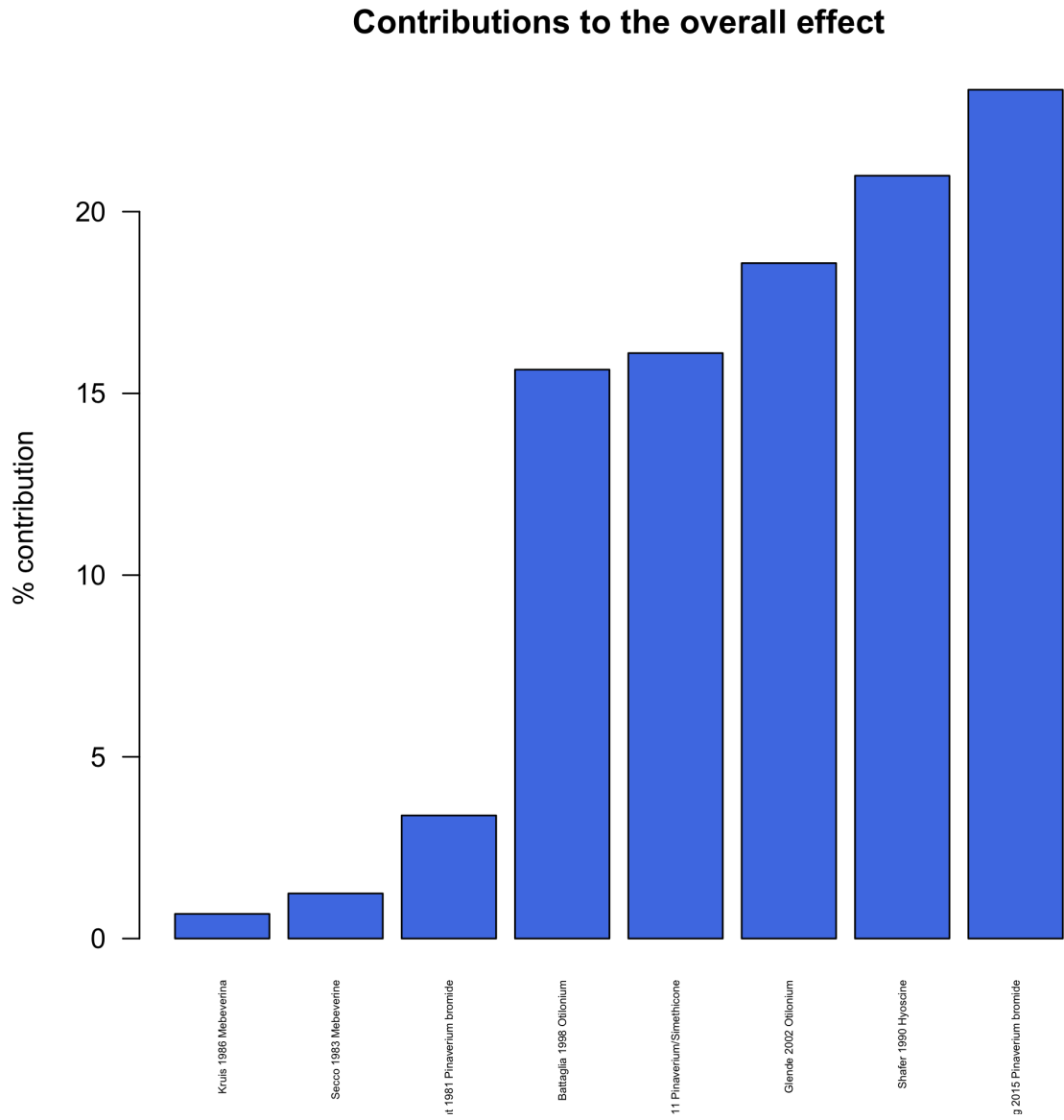


Figura 21. Análisis de sesgo para distensión abdominal.

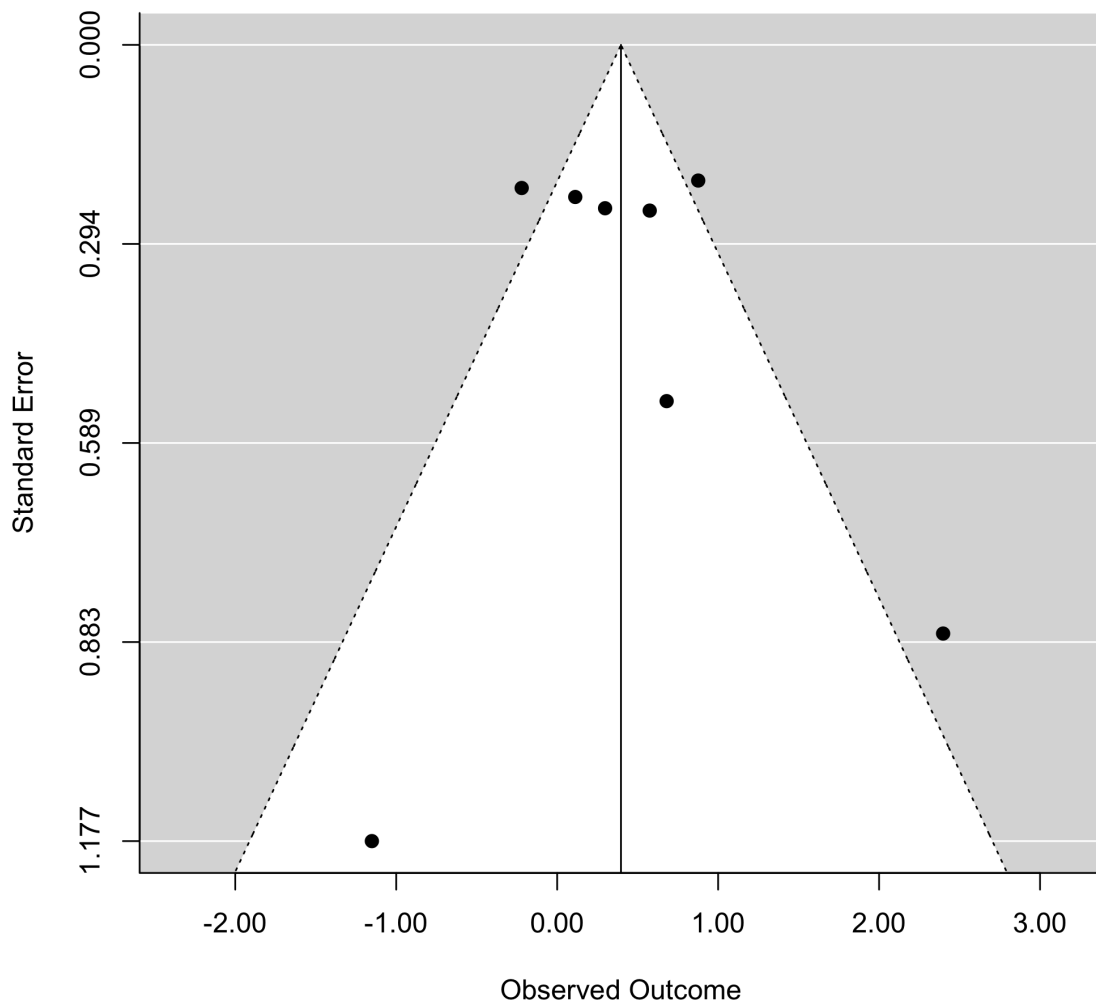
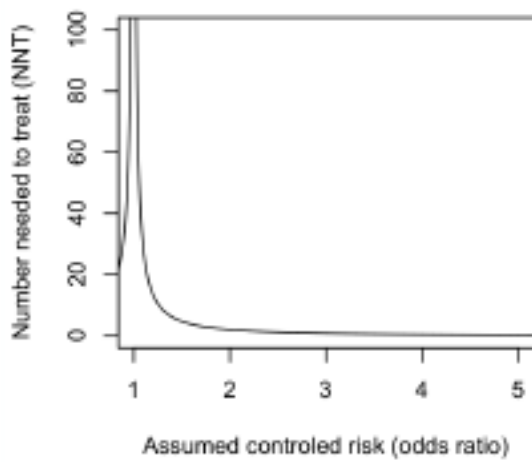
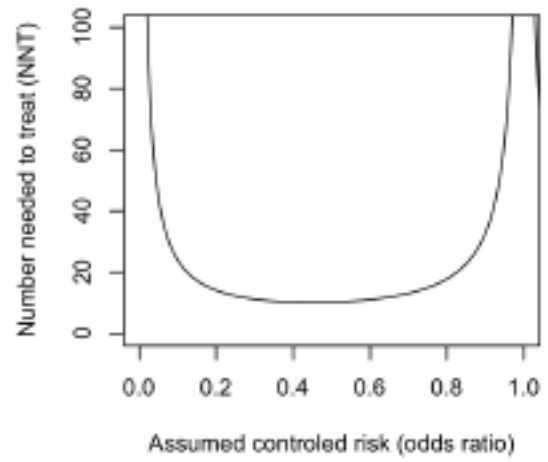
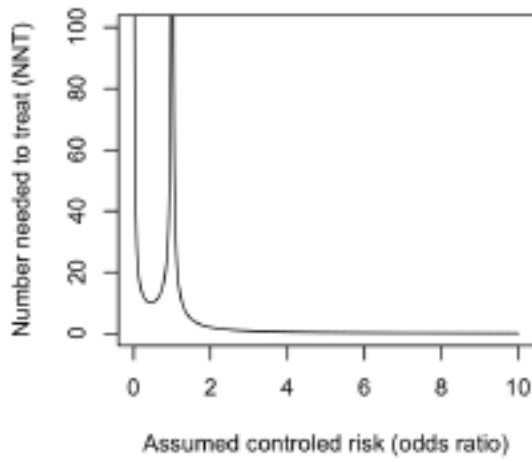


Figura 22. Cálculo de NNT para distensión abdominal.



ACR	NNT
0.25	12.29
0.5	10.22
0.75	14.96
1.25	10.57
1.5	4.7
1.75	2.9
2	2.0
1.48	4.89

Figura 23. Análisis exploratorio para eventos adversos.

Adverse events

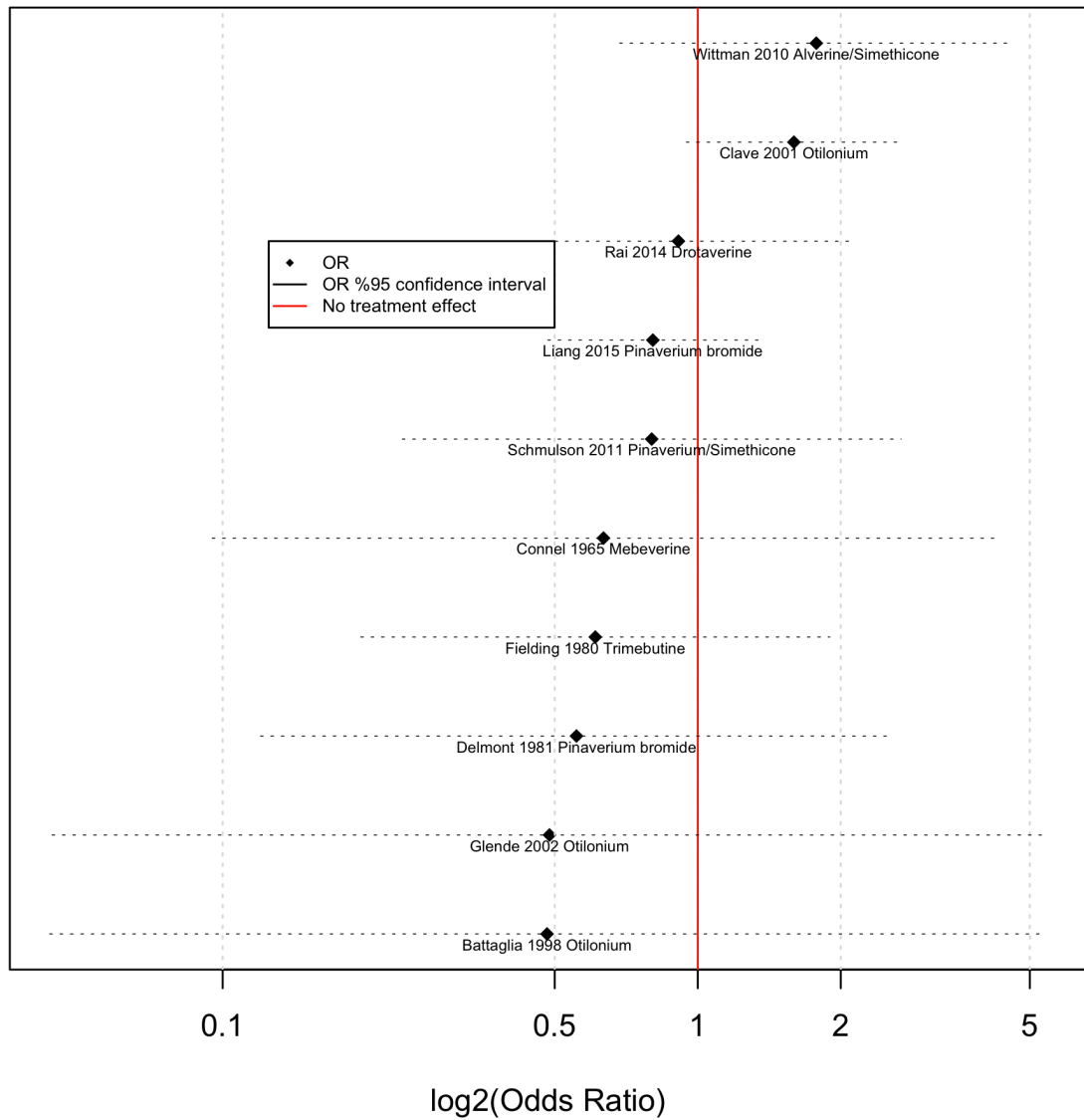


Figura 24. Modelo de efecto aleatorio para eventos adversos.

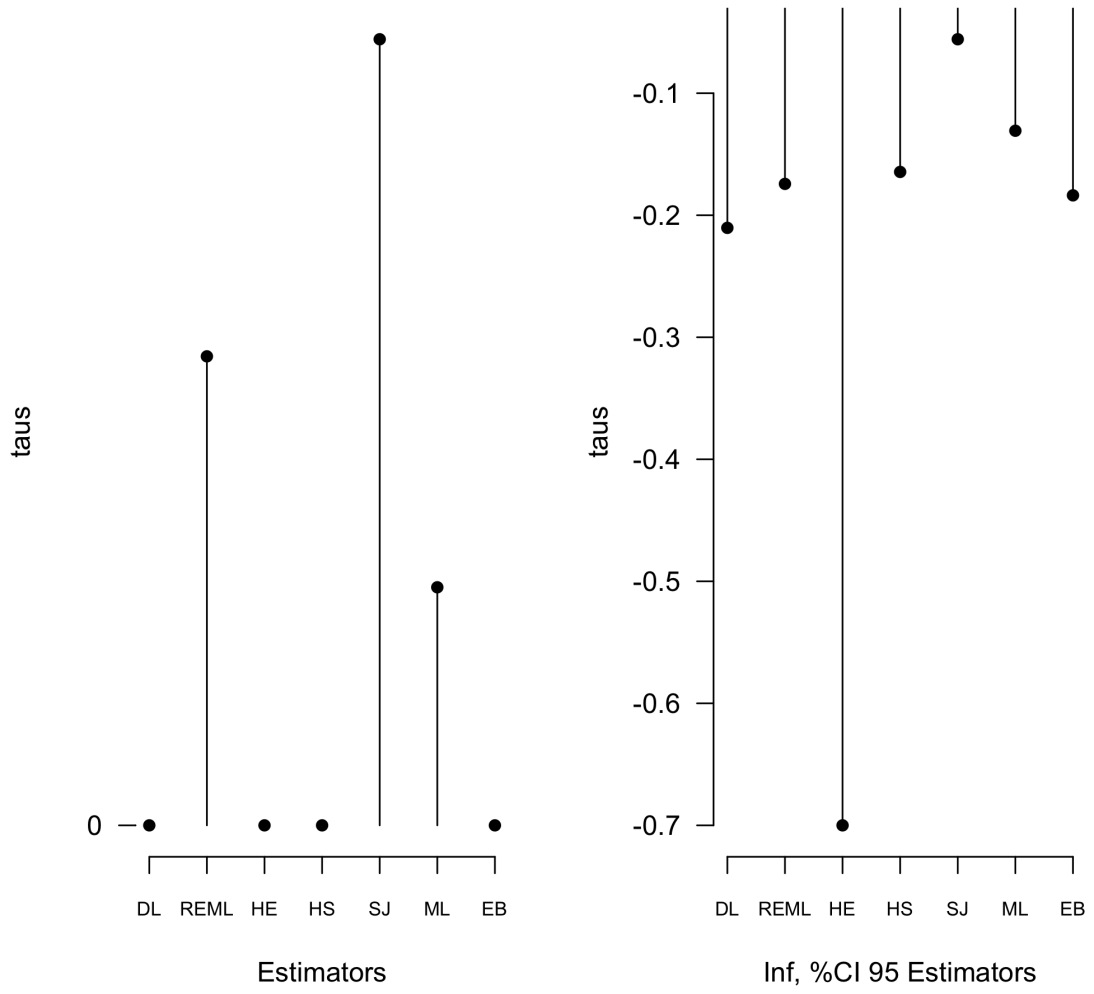


Figura 25. Contribución de ensayos para efectos adversos.

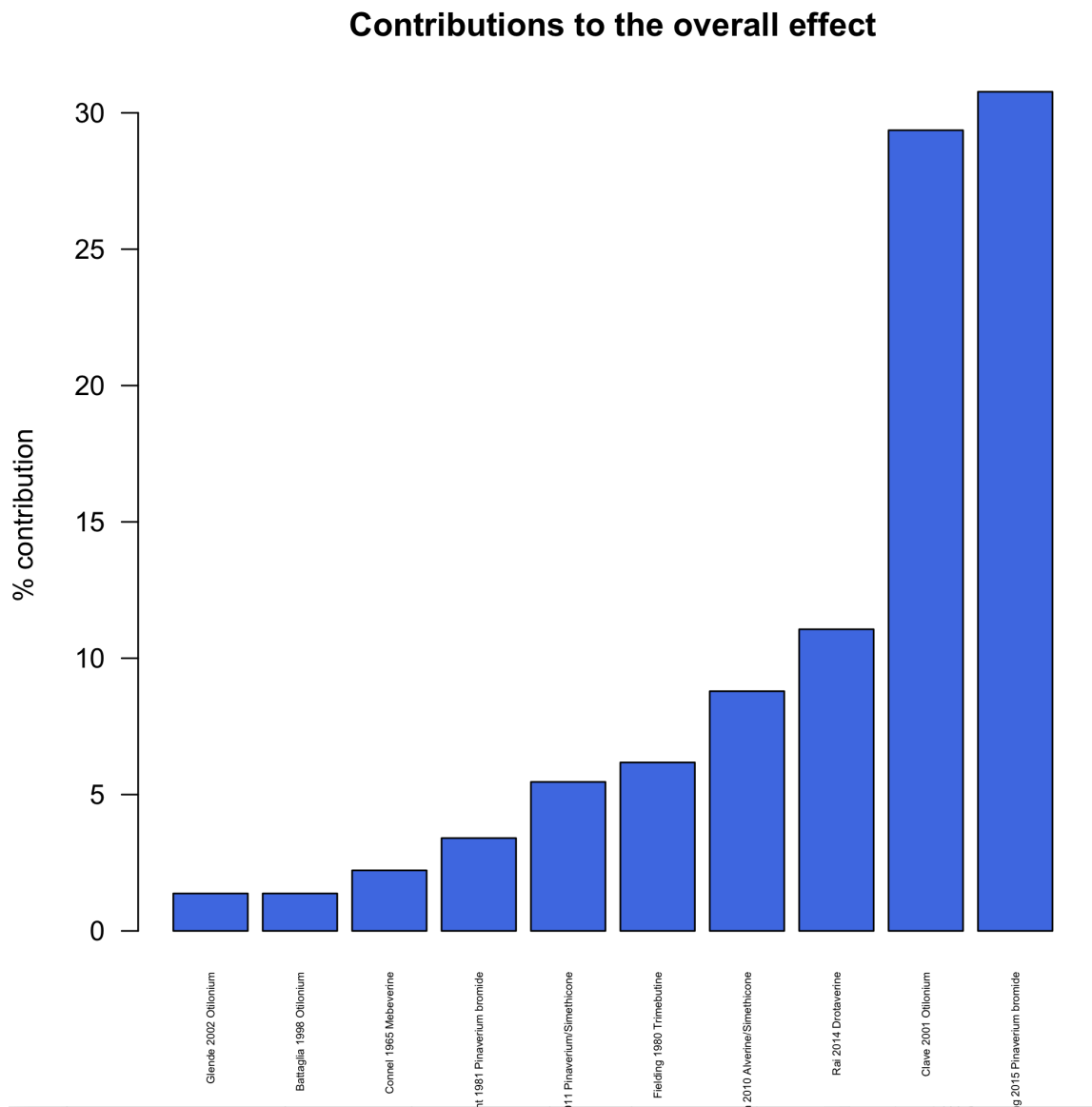


Figura 26. Modelo de comportamiento de efectos adversos.

Estimates	
Q (Heterogeneity test)	7.5
Q p_value	0.57
Odds Ratio	1.01
CI 95%	(0.76,1.33)

CAPÍTULO IX

BIBLIOGRAFÍA

1. Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clin GastroenterolHepatol* 2012; 10: 712-721.
2. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, et al. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006;130:1480–1491.
3. Lovell RM, Ford AC. Effect of gender on prevalence of irritable bowel syndrome in the community: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012; 107:991–1000.
4. Agréus L, Svärdsudd K, Talley NJ, Jones MP, Tibblin G. Natural history of gastroesophageal reflux disease and functional abdominal disorders: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2905-2914
5. Quigley EM, Abdel-Hamid H, Barbara G, Bhatia SJ, Boeckxstaens G, De Giorgio R, Delvaux M, Drossman DA, Foxx-Orenstein AE, Guarner F, Gwee KA, Harris LA, Hungin AP, Hunt RH, Kellow JE, Khalif IL, Kruis W, Lindberg G,Olano C, Moraes-Filho JP, Schiller LR, Schmulson M, Simrén M, Tzeuton C. A global perspective on irritable bowel syndrome: a consensus statement of the World Gastroenterology Organisation Summit Task Force on irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46: 356-366

6. Kellow JE, Azpiroz F, Delvaux M, et al. Applied principles of neurogastroenterology: physiology/motility sensation. *Gastroenterology*. 2006; 130:1412---20.
7. Ghoshal UC, Shukla R, Ghoshal U, et al. The gut microbiota and irritable bowel syndrome: Friend or foe? *Int J Inflam*. 2012;2012:151085.
8. Tanaka Y, Kanazawa M, Fukudo S, et al. Biopsychosocial model of irritable bowel syndrome. *J Neurogastroenterol Motil*. 2011;17:131---9.
9. Schmulson M, Chey WD. Abnormal immune regulation and low-grade inflammation in IBS: Does one size fit all? *Am J Gastroenterol*. 2012;107:273---5.
10. Schmulson M, Bielsa MV, Carmona-Sánchez R, et al. Microbiota, gastrointestinal infections, low-grade inflammation, and antibiotic therapy in irritable bowel syndrome: An evidence-based review. *Rev Gastroenterol Mex*. 2014;79:96---134.
11. Grundmann O, Yoon SL. Irritable bowel syndrome: Epidemiology, diagnosis and treatment: An update for health-care practitioners. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;25, 691-9.
12. Halland M, Talley NJ. New treatments for IBS. *J Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10:13---23.
13. Drossman DA, Azpiroz F, Chang L, et al. Multidimensional clinical profile (MDCP) for the functional gastrointestinal disorders. 1st edition Raleigh, NC: The Rome Foundation; 2014.

14. Tack J, Fried M, Houghton LA, et al. Systematic review: The efficacy of treatments for irritable bowel syndrome --- a European perspective. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24, 183-20.
15. Remes-Troche JM, Gómez-Escudero O, Nogueira-de Rojas JR, et al. Tratamiento farmacológico del síndrome de intestino irritable: Revisión técnica. *Rev Gastroenterol Mex.* 2010;75:42---66.
16. Quigley EM. Changing face of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol.* 2006;12:1---5.
17. Effect of antispasmodic agents, alone or in combination, in the treatment of Irritable Bowel Syndrome: Systematic review and meta-analysis. M.A. Martínez-Vázquez, G. Vázquez-Elizondo, J.A. González-González, R. Gutiérrez-Udave, H.J. Maldonado-Garza, F.J. Bosques-Padilla. *Revista de Gastroenterología de México.* 2012;77(2):82---90
18. Lin Chang,¹ Anthony Lembo,² and Shahnaz Sultan^{3,4} American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the Pharmacological Management of Irritable Bowel Syndrome *Gastroenterology* 2014;147:1149–1172.
19. Anita Annaházi, Richárd Róka, András Rosztóczy, Tibor Wittmann. Role of antispasmodics in the treatment of irritable bowel Syndrome. *World J Gastroenterol* 2014 May 28; 20(20): 6031-6043
20. Khalif IL, Quigley EM, Makarchuk PA, et al. Interactions between symptoms and motor and visceral sensory responses of irritable bowel syndrome patients to spasmolytics. *J Gastrointestin Liver Dis* 2009;18:17–22.

21. Brandt LJ, Bjorkman D, Fennerty B, et al. Systematic review on the management of irritable bowel syndrome in North America. *Am J Gastroenterol.* 2002; 97 Suppl. 11:S7---26.
22. Jadad AR, McQuay HJ. A high-yield strategy to identify randomized controlled trials for systematic reviews. *Online J Curr Clin Trials.* 1993:33.
23. Ford AC, Brandt LJ, Young C, et al. Efficacy of 5-HT₃ antagonists and 5-HT₄ agonists in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:1831---43.
24. Smeeth L, Haines A, Ebrahim S. Numbers needed to treat derived from meta-analyses—sometimes informative, usually misleading. *BMJ.* 1999;318:1548---51.
25. Levy C, Charbonnier A, Cachin M. Pinaverium bromide bromide and functional colonic disease (double-blind study. *Sem Hop Ther.* 1977;53:372---4.
26. Delmont J. The value of adding an antispasmodic musculotropic agent in the treatment of painful constipation in functional colopathies with bran. Double-blind study. *Med Chir Dig.* 1981;10:365---70.

27. Connell AM. Physiological and clinical assessment of the effect of the musculotropic agent mebeverine on the human colon. *Br Med J.* 1965;2:848---51.
28. Tasman-Jones C. Mebeverine in patients with the irritable colon syndrome: double blind study. *N Z Med J.* 1973;77:232---5.
29. Berthelot JCM. Etude controle en double aveugle DUSPATALIN (Mebeverine) contre placebo, dans le traitement du colon irritable. *Gaz Med France.* 1981;88:2341---443.
30. Kruis W, Weinzierl M, Schussler P, et al. Comparison of the therapeutic effect of wheat bran, mebeverine and placebo in patients with the irritable bowel syndrome. *Digestion.* 1986;34:196---201.
31. Secco GB, Di Somma C, Arnulfo G, et al. Controlled clinical study of the action of mebeverine hydrochloride in the treatment of irritable colon. *Minerva Med.* 1983;74:699---702.
32. Enck P, Klosterhalfen S, Kruis W. Determination of placebo effect in irritable bowel syndrome. *Dtsch Med Wochenschr.* 2005;130:1934---7.
33. Barbier P. Double blind controlled trial of a new colonic antispasmodic agent, actylonium bromide. *Ars Medici Revue Internationale De Therapie Pratique.* 1981;36:1879---80.

34. Baldi F, Longanesi A, Blasi A, et al. Clinical and functional evaluation of the efficacy of otilonium bromide: a multicenter study in Italy. *Ital J Gastroenterol.* 1991;23:60---3.
35. Battaglia G, Morselli-Labate AM, Camarri E, et al. Otilonium bromide in irritable bowel syndrome: a double-blind, placebo-controlled, 15-week study. *Aliment Pharmacol Ther.* 1998;12:1003---10.
36. Castiglione F, Daniele B, Mazzacca G. Therapeutic strategy for the irritable bowel syndrome. *Ital J Gastroenterol.* 1991;23:53---5.
37. Glende M, Morselli-Labate AM. Extended analysis of a double-blind, placebo-controlled, 15-week study with otilonium bromide in irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2002;14:1138---331.
38. Ritchie JA, Truelove SC. Treatment of irritable bowel syndrome with lorazepam, hyoscine butylbromide, and ispaghula husk. *Br. Med J.* 1979;1:376---8.
39. Nigam P, Kapoor KK, Rastog CK, et al. Different therapeutic regimens in irritable bowel syndrome. *J Assoc Physicians India.* 1984;32:1041.
40. Shafer VEEK. Behandlung des colon irritabile. *Fortschr Med.* 1990;25:488---92.

41. Fielding JF. Double blind trial of trimebutine in the irritable bowel syndrome. *Ir Med J.* 1980;73:377---9.
42. Moshal MG, Herron M. A clinical trial of trimebutine (Mebutin) in spastic colon. *J Int Med Res.* 1979;7:231---46
43. Luttecke K. A trial of trimebutine in spastic colon. *J Int Med Res.* 1978;6:86---8.
44. Luttecke K. A three-part controlled study of trimebutine in the treatment of irritable colon syndrome. *Curr Med Res Opin.* 1980;6:437---43.
45. Ruepert L, Quartero AO, de Wit NJ, et al. Bulking agents, antispasmodics and antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;10:CD003460.
46. Annaházi A, Róka R, Rosztóczy A, et al. Role of antispasmodics in the treatment of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol.* 2014;20:6031---43.

CAPÍTULO X

RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

Luis Antonio Rodríguez Robles

Candidato Para el Grado de

Especialista en Gastroenterología y Endoscopía Digestiva

Tesis: Efecto de los antiespasmódicos, solos o combinados, en el tratamiento del síndrome de intestino irritable: Revisión sistemática y meta-análisis

Campo de estudio: Ciencias de la Salud

Biografía:

Datos personales: Nacido en Guadalajara, Jalisco el 23 de mayo de 1984, hijo de Salvador Rodríguez Fernández y Lilian Rosalía Robles López.

Educación: Egresado de la Universidad Autónoma de Nuevo León, grado obtenido Médico Cirujano Partero en 2008, realización de la Especialidad en Medicina Interna en el Hospital Christus Muguerza avalado por la Universidad de Monterrey en 2014.