

Síndrome de Intestino Irritable: Nuevas Opciones Terapéuticas

Resumen objetivo elaborado
por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo
Recent Advances in the Treatment of Irritable Bowel Syndrome

de
Bonetto S, Fagoonee S, Pellicano R y colaboradores

integrantes de
University of Turin; Molecular Biotechnology Center; Molinette-SGAS Hospital, Turin, Italia

El artículo original, compuesto por 7 páginas, fue editado por

Polish Archives of Internal Medicine
131(7-8):1-7, Ago 2021



Los antibióticos, los agonistas opioides periféricos y los secuestradores de ácidos biliares, entre otros, son las alternativas terapéuticas para el síndrome de intestino irritable con diarrea; en cambio, en pacientes con constipación se emplean agentes que aumentan el volumen y laxantes osmóticos.

Introducción

En la población general, la prevalencia estimada de síndrome de intestino irritable (SII), un trastorno gastrointestinal crónico funcional, es del 9% al 16%; es más frecuente en las mujeres.

Las manifestaciones clínicas características del SII incluyen el dolor abdominal, asociado con cambios en la frecuencia o las características de las deposiciones, en ausencia de enfermedad orgánica. Según los criterios de Roma IV, el SII se clasifica en cuatro subtipos diferentes: SII con constipación o diarrea como síntoma predominante (SII-C y SII-D, respectivamente), SII mixto (SII-M), con constipación y diarrea, y SII no clasificado. Estos subtipos se identifican con la escala *Bristol Stool Form*, útil para conocer las características de las deposiciones en combinación con la frecuencia de los cambios.

Si bien el SII es altamente prevalente y se asocia con consecuencias desfavorables para los sistemas de salud, el diagnóstico y el tratamiento siguen siendo desafíos clínicos. El tratamiento del SII consiste en intervenciones farmacológicas y no farmacológicas basadas en la sintomatología prevalente. En esta revisión se resumieron los avances terapéuticos para los tres síntomas principales del SII, es decir, la diarrea, la constipación y el dolor abdominal.

Fisiopatogenia del SII

En la fisiopatogenia del SII participan factores del paciente y ambientales, pero los mecanismos subyacentes en la aparición del SII no se conocen con precisión.

El SII es uno de los trastornos gastrointestinales funcionales asociados con el eje cerebro-intestino, integrado por conexiones entre el sistema nervioso central y el plexo mientérico, por medio de las cuales las emociones podrían participar en la motilidad intestinal, la secreción de la mucosa y la función de la barrera intestinal; a la inversa, la función mental podría estar influida, en parte, por los estímulos gastrointestinales. Los pacientes con SII presentan alteración en la secreción de

serotonina y dopamina, y la magnitud de las alteraciones de estos neurotransmisores podría cumplir un papel importante en el patrón clínico de la enfermedad.

En los pacientes con SII y, especialmente, en aquellos con SII-D, aumenta la permeabilidad de la membrana intestinal, la hipersensibilidad a los estímulos somáticos y viscerales y la percepción anómala del dolor. Los trastornos de la motilidad gastrointestinal, vinculados con la vía de la 5-hidroxitriptamina (5-HT), también participarían en la fisiopatogenia del SII; de hecho, los niveles plasmáticos de 5-HT aumentan en los pacientes con SII-D y disminuyen en aquellos con SII-C. Estos mecanismos constituyen la base para el tratamiento con agonistas de los receptores 5-HT₄, con efectos procinéticos, o con antagonistas de los receptores 5-HT₃, asociados con el retraso del tránsito intestinal.

El papel de la microbiota en la fisiopatogenia del SII aún no está definido, pero es probable que participe en las alteraciones de la función de barrera y en la inflamación de la mucosa. Sin embargo, los estudios que analizaron posibles asociaciones entre la composición de la microbiota intestinal y el SII no mostraron resultados categóricos, probablemente en relación con las características de la dieta y las áreas geográficas. Asimismo, aunque el sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado es frecuente en pacientes con SII, las relaciones causales y la asociación temporal entre ambos trastornos siguen sin conocerse con precisión.

La angustia psicológica, las infecciones, el uso de antibióticos, la dieta y las intolerancias alimentarias son algunos de los factores ambientales involucrados en la fisiopatogenia del SII. En general, los pacientes con SII presentan trastornos psicológicos, especialmente ansiedad y depresión, y los síntomas gastrointestinales se exacerban en su presencia. El dolor abdominal y los cambios en los hábitos evacuatorios intensifican la ansiedad y la depresión.

Aproximadamente, el 10% de los pacientes con SII tienen antecedentes de infección entérica; entre el 3% y el 36% de

los individuos con gastroenteritis presentan síntomas persistentes compatibles con SII. Aunque las alergias alimentarias en pacientes con SII no son frecuentes, la intolerancia a ciertos alimentos es relativamente habitual. Los carbohidratos que se absorben mal se asocian con aumento de la fermentación intestinal e hipersensibilidad en esta población. Siempre deben descartarse enfermedades orgánicas antes de establecer el diagnóstico de SII, para lo cual se aplican los criterios de Roma IV (dolor abdominal recurrente, al menos una vez por semana en los últimos 3 meses, en relación con las deposiciones o en asociación con cambios en la frecuencia o la forma de las deposiciones; los síntomas deben haber comenzado al menos 6 meses antes del diagnóstico). La presencia de sangre en las heces, la anemia, la pérdida de peso no intencional, la fiebre, los síntomas nocturnos y el inicio de la sintomatología después de los 50 años se consideran síntomas de alarma y deben motivar estudios especiales (por ejemplo, colonoscopia) y la determinación de los niveles séricos de proteína C-reactiva y de calprotectina fecal, para detectar enfermedad orgánica. En determinados casos se deben excluir la enfermedad celíaca y los trastornos tiroideos y, en algunos pacientes, pueden estar indicadas las pruebas en aire espirado para la detección de la mala absorción de lactosa y ácidos biliares, y para considerar exclusiones dietarias.

La estrategia terapéutica del SII no está estandarizada y se selecciona sobre la base de los síntomas de cada paciente.

Tratamiento no farmacológico

Los cambios saludables en el estilo de vida, la actividad física y la reducción del estrés representan las intervenciones no farmacológicas más importantes en pacientes con SII.

Según las recomendaciones de la *British Society of Gastroenterology*, las intervenciones nutricionales deben considerarse la estrategia de primera línea (recomendación fuerte, calidad de la evidencia débil).

Las guías del *National Institute for Health and Care Excellence* incluyen la ingesta regular, con evitación de la incorporación de grandes cantidades de alimentos, la ingesta de al menos 2 litros de líquidos por día, el consumo limitado de alcohol y gaseosas y la ingesta reducida de grasas, fibras insolubles, cafeína y alimentos productores de gas, como frutas frescas. Las dietas de eliminación pueden asociarse con el alivio de los síntomas en algunos pacientes con SII. La mayor ingesta de fibras solubles puede ser de ayuda para pacientes con SII-C; en cambio, las fibras insolubles, como el salvado de trigo, pueden agravar las flatulencias y el dolor abdominal. La ingesta de grasas empeora la diarrea en pacientes con SII-D, en tanto que la ingesta de carbohidratos se correlaciona con la exacerbación de los síntomas. Los oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables (FODMAP [*fermentable oligo-, di-, monosaccharides, and polyols*]) inducen la fermentación intestinal y se asocian con aumento del dolor y las flatulencias; la dieta con contenido bajo de FODMAP (DBF) puede ser de ayuda en algunos pacientes.

Actualmente, la DBF se considera una estrategia terapéutica de segunda línea. En los pacientes con SII, los síntomas pueden agravarse luego de la ingesta de lactosa o gluten; sin embargo, el papel de la intolerancia a la lactosa es discutible. De la misma forma, algunos individuos presentan agravamiento sintomático luego de la ingesta de gluten, en ausencia de enfermedad celíaca.

Algunas medicinas complementarias y alternativas pueden ser de ayuda en ciertos pacientes con SII, pero los datos no han sido concluyentes. El entrenamiento de relajación,

la hipnoterapia y la terapia cognitivo-conductual podrían ser beneficiosos en algunos casos, pero su aplicabilidad es limitada por los costos y la necesidad de tratamiento prolongado. La acupuntura actúa sobre las vías serotoninérgicas y colinérgicas y afectan el eje cerebro-intestino. En un metanálisis de 17 estudios no se observaron beneficios de la acupuntura sobre el control de los síntomas y la calidad de vida. Las hierbas chinas tampoco parecen eficaces y podrían asociarse con efectos adversos.

Los probióticos, los prebióticos y los simbióticos se utilizan con mucha frecuencia en pacientes con SII; el trasplante de microbiota fecal podría representar un nuevo tratamiento, pero se requieren estudios específicos para establecer conclusiones firmes.

Los probióticos son microorganismos vivos no patogénicos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, se asocian con efectos positivos sobre la salud. Los efectos son específicos de especie y no pueden generalizarse. Los prebióticos son disacáridos u oligosacáridos, como inulina y galacto-oligosacáridos, que modulan la composición y la actividad de la microbiota intestinal.

Los probióticos y los prebióticos pueden combinarse (simbióticos), de modo que los prebióticos favorezcan selectivamente el desarrollo de ciertos probióticos, con acción sinérgica. Los beneficios de estos compuestos en pacientes con SII pueden atribuirse a la reducción de la inflamación de bajo grado, la mejora de los trastornos de la motilidad intestinal, la modulación del metabolismo de sales biliares y la reducción de gérmenes patógenos. En algunos estudios, ciertas combinaciones de prebióticos, entre ellas, L-triptófano, inulina, carbón vegetal, niacina, vitaminas del grupo B (B₁, B₂, B₆) y probióticos (*Lactobacillus sporogenes*, *L. acidophilus*, *Streptococcus thermophilus*), se asociaron con reducción de los síntomas del SII. Sin embargo, 2 metanálisis mostraron escasa eficacia para los prebióticos y los simbióticos en el SII. En cambio, el uso de *L. plantarum* DSM 9843, *Escherichia coli* DSM17 252 y *S. faecium* se acompañó de la reducción significativa de los síntomas. Las recomendaciones consideran una intervención de prueba de 12 semanas.

Tratamiento farmacológico del SII-D

Las opciones terapéuticas para el SII-D consisten en antibióticos (rifaximina), agonistas periféricos de los opioides, agonistas/antagonistas opioides mixtos, sequestradores de ácidos biliares y antagonistas de los receptores 5-HT₃.

La rifaximina es un antibiótico no absorbible, asociado con reducción significativa de la sintomatología general del SII, la distensión y la diarrea después de 2 semanas de tratamiento. La rifaximina es bien tolerada, con incidencia de efectos adversos similar a la de placebo. Los tratamientos repetidos parecen eficaces en pacientes con síntomas recurrentes.

La loperamida es un agonista periférico de los receptores opioides μ , utilizada con frecuencia como terapia farmacológica de primera línea en pacientes con SII-D. El fármaco inhibe los movimientos peristálticos y reduce el volumen de materia fecal. Puede utilizarse en sujetos con diarrea crónica y síntomas intermitentes, según la necesidad. Sin embargo, a pesar de la eficacia para reducir la frecuencia de las deposiciones y mejorar su consistencia, la loperamida no mejora la sintomatología general del SII ni el dolor abdominal, el cual puede ser, incluso, un efecto adverso del fármaco. Asimismo, la loperamida debe utilizarse con precaución en los pacientes con SII-M por el riesgo de constipación grave.

La eluxadolina es un agonista opioide μ y un antagonista opioide δ . Al igual que la loperamida, se asocia con enlentecimiento del tránsito intestinal por sus efectos sobre los receptores μ , y con reducción del dolor visceral, por la acción sobre los receptores δ . La constipación y las náuseas son efectos adversos del fármaco; una minoría de pacientes presenta efectos adversos más graves, como disfunción del esfínter de Oddi o pancreatitis autolimitada. Por lo tanto, el tratamiento con eluxadolina está contraindicado en sujetos con antecedente de pancreatitis, obstrucción de los conductos biliares, disfunción del esfínter de Oddi o consumo de alcohol.

Los secuestradores de ácidos biliares, como la colestiramina, el colestipol y el colesevelam, son opciones terapéuticas útiles para pacientes con SII-D, sobre todo en aquellos con mala absorción de ácidos biliares, presente en más de la cuarta parte de esta población. Estos fármacos se asocian con mejoría de la consistencia de las heces y disminución de la frecuencia de los movimientos intestinales. La limitación principal de estos agentes es que interfieren con la absorción de otros fármacos y causan riesgo de constipación; sin embargo, esta última complicación se controla con el ajuste adecuado de la dosis (inicio con dosis bajas y aumentos graduales).

Los antagonistas de los receptores de serotonina 5-HT₃, como alosetrón, ondansetrón y ramosetrón, se crearon inicialmente para el tratamiento de las náuseas inducidas por la quimioterapia; sin embargo, también reducen el tiempo de tránsito en el colon. Se ha observado que el alosetrón se asocia con alivio del dolor abdominal, mejoría de la frecuencia y la consistencia de las heces y mejoría de la calidad de vida en pacientes con SII-D. El riesgo de colitis isquémica y constipación debe tenerse en cuenta; los antagonistas 5-HT₃ deben indicarse con precaución en pacientes seleccionados y siempre en dosis iniciales bajas.

Tratamiento farmacológico del SII-C

Los agentes que aumentan el volumen de las heces y los laxantes osmóticos se consideran la terapia de primera línea para el SII-C. Los suplementos de fibras solubles, como *Psyllium* e *Ispaghula*, se asocian con mejoría general de los síntomas, mientras que la ingesta de fibras insolubles, como el salvado de trigo, no se acompaña de mejoría sintomática e, incluso, puede agravar las flatulencias y el dolor abdominal.

El polietilenglicol es un laxante osmótico que mejora la constipación, con buena tolerancia; en cambio, no parece mejorar el dolor abdominal.

Los agonistas de los receptores de serotonina 5-HT₄ actúan como procinéticos y mejoran la motilidad intestinal. No obstante, el uso de cisaprida y tegaserod se complica por el riesgo de eventos adversos cardíacos isquémicos y arritmias.

La prucaloprida no parece asociarse con aumento del riesgo de efectos adversos cardíacos, probablemente en relación con la elevada selectividad por los receptores 5-HT₄. La eficacia de este fármaco no se evaluó en pacientes con SII, pero sí en aquellos con constipación crónica idiopática, y es una alternativa terapéutica útil en las personas que no responden a los laxantes.

La lubiprostona es un derivado de la prostaglandina que activa de manera selectiva los canales de cloro de tipo 2, con lo cual se estimula la secreción intestinal de fluidos. El fármaco mejora la constipación y los síntomas generales del SII, pero ejerce efectos moderados sobre el dolor abdominal. Tienen un perfil favorable de seguridad. La linaclotida aumenta la secreción intestinal de cloro por el regulador transmembrana de la fibrosis quística mediante la guanilato

ciclasa C. El efecto adverso más frecuente es la diarrea. Según los resultados de una revisión sistemática con metanálisis en red, la linaclotida parece la mejor alternativa farmacológica para aliviar la distensión abdominal, muy frecuente en pacientes con SII-C.

Tratamiento farmacológico del SII-M, con diarrea y constipación

Este subtipo es difícil de tratar; el patrón sintomático mixto podría ser consecuencia de una enfermedad subyacente o de las mismas intervenciones farmacológicas, de allí la importancia de la anamnesis detallada. La mayoría de los pacientes con SII-M presenta períodos alternantes de constipación y diarrea; en ocasiones, los síntomas obedecen a la acumulación progresiva de materia fecal durante los períodos de constipación, con eliminación intestinal anómala posterior.

Las opciones terapéuticas son las mismas que las señaladas en cada uno de los subtipos de SII, con adaptación temporal según la sintomatología. Durante los períodos de constipación se utilizan agentes de volumen o laxantes osmóticos, mientras que en los períodos de diarrea se indican secuestradores de ácidos biliares o loperamida.

Terapia farmacológica para el dolor abdominal

En general, el SII-D, el SII-C y el SII-M se asocian con dolor abdominal relacionado con la hipersensibilidad visceral, la alteración en la contractilidad de la capa muscular gastrointestinal y la distensión del colon. Los antiespasmódicos reducen el dolor gastrointestinal por efectos anticolinérgicos (dicioverina) o el bloqueo de los canales de calcio (otilonio, mebeverina). Estos agentes, utilizados individualmente o en combinación con simeticona, son eficaces para el alivio del dolor. El aceite de menta actúa como agente antiespasmódico por el bloqueo de los canales de calcio. La trimebutina es un agonista periférico de los receptores opioides μ , κ y δ que regula la liberación gastrointestinal de diversos péptidos, entre ellos motilina, péptido intestinal vasoactivo, gastrina y glucagón. La trimebutina acelera el vaciado gástrico y modula la contractilidad del colon; en modelos con animales, disminuye los reflejos inducidos por la distensión abdominal. El fármaco es eficaz para el alivio del dolor agudo y crónico.

Los pacientes con dolor abdominal crónico pueden beneficiarse con el tratamiento con antidepresivos, que aumentan la liberación endógena de endorfinas, inducen la activación de las vías descendentes inhibitorias de dolor por medio del antagonismo de la noradrenalina y regulan los efectos neuromoduladores de la serotonina. Los agentes de acción central ejercen efectos no relacionados con la mejoría del estado de ánimo y pueden modificar la motilidad gastrointestinal. En los pacientes con SII-D pueden indicarse antidepresivos tricíclicos, mientras que en aquellos con SII-C se prefieren los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina por sus efectos procinéticos. La escasa adhesión de los pacientes constituye una limitación para el uso de estos agentes.

Por los efectos sobre el sistema nervioso autónomo, el núcleo dorsal del vago y el sistema nervioso entérico, las benzodiazepinas podrían desempeñar un papel en el tratamiento del SII, especialmente para el dolor visceral. En pacientes con SII-D y SII-M, el dextofisopam parece mejorar las características de las heces en hombres y mujeres, aunque la frecuencia de las deposiciones solo parece mejorar en las mujeres. El fármaco no ejerce efectos sobre la distensión abdominal, la evacuación incompleta o los puntajes

de ansiedad y depresión. No obstante, se requieren más estudios para conocer los posibles beneficios clínicos de dextofisopam y otras benzodiazepinas en pacientes con SII.

Conclusión

El SII es un síndrome frecuente asociado con consecuencias muy desfavorables sobre la calidad de vida de los

pacientes. Su diagnóstico se establece después de la exclusión de una enfermedad orgánica, por medio de una historia clínica exhaustiva, examen físico y pruebas diagnósticas seleccionadas. El tratamiento del SII aún es un desafío clínico y debe basarse en los síntomas principales de los pacientes; el tratamiento del dolor abdominal es particularmente problemático.