

# Tratamientos Farmacológicos para el Síndrome de Intestino Irritable

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo

**Pharmacologic Treatments for Irritable Bowel Syndrome: an Umbrella Systematic Review**

de

**Chen M, Tang T, Zheng H y colaboradores**

integrantes de

Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chendu, China

El artículo original, compuesto por 11 páginas, fue editado por

**Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases**

29(2):199-209, Jun 2020



**Se realiza una revisión para determinar la fortaleza y la credibilidad de la evidencia disponible para diversas categorías de tratamientos utilizados en pacientes con síndrome de intestino irritable. De acuerdo con los resultados obtenidos, la credibilidad de los hallazgos se clasifica como convincente, altamente sugestiva, sugestiva o débil.**

## Introducción

El dolor o malestar abdominal y los cambios en los hábitos de evacuación intestinal, en ausencia de anomalías estructurales, son los síntomas característicos del síndrome de intestino irritable (SII). La prevalencia estimada del SII en la población general es de entre 5% y 18%; la enfermedad compromete considerablemente la productividad y la calidad de vida, y genera costos importantes para los sistemas de salud. Los tratamientos farmacológicos constituyen el abordaje de primera línea para pacientes con SII, especialmente cuando las intervenciones dietéticas y los cambios en el estilo de vida no resultan eficaces para el alivio de los síntomas. Sin embargo, la respuesta al tratamiento es sumamente variable en función del subtipo clínico del SII. El objetivo de esta revisión sistemática de alcance o paraguas, una metodología que permite una síntesis a mayor nivel de la evidencia disponible y mejor reconocimiento de las incertidumbres y los posibles sesgos, fue resumir los hallazgos de revisiones sistemáticas y metanálisis recientes; además, se evaluaron de manera cuantitativa las consecuencias de posibles sesgos (heterogeneidad, sesgo de publicación y sesgo por significancia en exceso).

## Métodos

Para la revisión se siguieron las pautas *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* (PRISMA) y la guía metodológica para las revisiones paraguas. Los artículos publicados hasta septiembre de 2019 se identificaron mediante búsquedas en Medline (vía OVID), Embase y la *Cochrane Library*, entre otras fuentes. Se analizaron revisiones sistemáticas en las cuales se determinó la eficacia de diversos tratamientos farmacológicos en pacientes con SII (antagonistas 5-HT<sub>3</sub>, agonistas 5-HT<sub>4</sub>, alosetrón, antidepresivos, antibióticos, antiespasmódicos, agentes de volumen, secretagogos intestinales, probióticos, procinéticos y tegaserod)

en pacientes de 18 años o más con SII; en las revisiones se debían haber incluido ensayos clínicos controlados y aleatorizados, y se debían haber referido los cambios sintomáticos en respuesta al tratamiento, los índices de respuesta y los efectos adversos, respecto de placebo o controles activos. La confiabilidad en el proceso de selección de analizó con el estadístico *kappa*. Se tuvieron en cuenta el año de publicación, la fuente, los tratamientos, los comparadores, el número de ensayos, el tamaño total de la muestra para cada metanálisis, los métodos aplicados para las estimaciones globales (modelos de efectos fijos o aleatorios), el sesgo de publicación, la evaluación de la heterogeneidad y la valoración del riesgo de sesgo. También se analizaron los datos de cada ensayo clínico original. Mediante la herramienta AMSTAR2 se analizaron 16 aspectos del metanálisis; se generó un método para la estimación de la calidad global de la evidencia y se recalculó el tamaño del efecto con intervalo de confianza del 95%, por medio de modelos de efectos aleatorios. Se estimó el intervalo de predicción del 95% (IP 95%) para cada metanálisis; el IP 95% explica la heterogeneidad entre los ensayos clínicos controlados y especifica la incertidumbre para el tamaño del efecto que debería esperarse en estudios futuros. La heterogeneidad entre los estudios se analizó con el estadístico *I*<sup>2</sup>; los valores  $\geq 50\%$  indicaron heterogeneidad significativa. El sesgo de publicación y el efecto atribuible a estudios a escala reducida se analizaron con gráficos en embudo y prueba de Egger. El sesgo por significancia excesiva en cada metanálisis se analizó a partir del número observado y esperado de ensayos clínicos con hallazgos positivos. La credibilidad para cada evidencia se clasificó como convincente, altamente sugestiva, sugestiva o débil.

## Resultados

Se analizaron 11 revisiones sistemáticas con 40 metanálisis (330 ensayos clínicos con 86 459 participantes). Se evaluaron

10 categorías de tratamientos (antagonistas 5-HT<sub>3</sub>, agonistas 5-HT<sub>4</sub>, antagonistas 5-HT<sub>3</sub> más agonistas 5-HT<sub>4</sub>, antidepresivos, antiespasmódicos, antibióticos, agentes de volumen, agonistas de la guanilato ciclasa C [GCC], probióticos y procinéticos) y dos fármacos específicos (alosetrón y tegaserod). En los metanálisis se analizaron 11 criterios de valoración, entre ellos el alivio global de los síntomas, el índice de respuesta, el dolor abdominal y los efectos adversos. Diez de 40 estudios (25%) tuvieron heterogeneidad baja, 6 (15%) presentaron heterogeneidad moderada, 19 (47.5%) tuvieron heterogeneidad importante, y en 5 (12.5%) se encontró heterogeneidad significativamente importante.

Todas las revisiones sistemáticas utilizaron métodos apropiados para la síntesis de datos. Ocho (72.7%) aportaron una explicación satisfactoria para la heterogeneidad en cada metanálisis. Seis (54.5%) revisiones sistemáticas refirieron el sesgo de publicación y analizaron sus efectos sobre los resultados.

### Alivio global de los síntomas del SII

Se analizaron 8 metanálisis con 86 ensayos clínicos controlados, con 19 397 pacientes; en ellos se evaluaron 6 categorías de agentes y 2 fármacos. Los antagonistas 5-HT<sub>3</sub>, los antidepresivos, los antiespasmódicos, los agentes de volumen, los probióticos, el alosetrón y el tegaserod fueron significativamente superiores al placebo. Sin embargo, para ninguno de los tratamientos se dispuso de evidencia de nivel I; para los antagonistas 5-HT<sub>3</sub>, los antiespasmódicos y el alosetrón se dispuso de evidencia de nivel II. Los probióticos se asociaron con el efecto de mayor tamaño (*relative ratio* [RR] = 1.84, intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1.28 a 2.65, nivel de evidencia III).

### Dolor abdominal

Se analizaron 4 metanálisis con 32 ensayos clínicos controlados, con 11 766 pacientes, con valoración de 3 categorías de tratamiento y 1 fármaco. Solo los antagonistas 5-HT<sub>3</sub> resultaron superiores al placebo (nivel I de evidencia), con el efecto de mayor tamaño (RR = 1.32, IC 95%: 1.26 a 1.38).

### Índice de respuesta

Se analizaron 8 metanálisis con 105 ensayos clínicos controlados, con 33 684 pacientes; se incluyeron 7 categorías de tratamiento y 1 fármaco. Los antagonistas 5-HT<sub>3</sub>, los agonistas 5-HT<sub>4</sub>, los antidepresivos, los antibióticos, los agonistas de la GCC y los probióticos fueron superiores al placebo. Los agonistas de la GCC presentaron el efecto de mayor tamaño (RR = 1.73, IC 95%: 1.54 a 1.95), con nivel de evidencia I; para los agonistas 5-HT<sub>4</sub> también se dispuso de nivel de evidencia I (RR = 1.26, IC 95%: 1.19 a 1.34), en términos de los índices de respuesta.

### Otras variables de eficacia

En un metanálisis, con 10 ensayos clínicos y 4318 pacientes, se analizaron los efectos de los antagonistas 5-HT<sub>3</sub> sobre la frecuencia de las deposiciones; estos fármacos resultaron significativamente superiores al placebo (RR = 1.63, IC 95%: 1.33 a 1.99, nivel de evidencia III). En un metanálisis (7 ensayos clínicos con 1419 pacientes) se evaluaron los efectos de los antiespasmódicos sobre el alivio de la distensión abdominal; no se observaron resultados positivos (nivel de evidencia

IV). En 3 metanálisis con 72 ensayos clínicos controlados y 5828 pacientes se evaluaron los efectos de los probióticos sobre el puntaje de distensión abdominal, de flatulencia y de síntomas globales. Los probióticos resultaron significativamente superiores al placebo para los tres criterios de valoración (puntaje de distensión abdominal: diferencia promedio estandarizada [DPE] = -0.25, IC 95%: -0.36 a -0.18, nivel de evidencia III; puntaje de flatulencia: DPE = -0.23, IC 95%: -0.38 a -0.08, nivel de evidencia III; puntaje de síntomas globales del SII: DPE = -0.2, IC 95%: -0.31 a -0.1, nivel de evidencia IV).

### Efectos adversos e interrupciones del tratamiento

Cuatro metanálisis (39 ensayos clínicos, 15 448 pacientes) analizaron el índice global de efectos adversos en relación con 4 categorías de tratamiento. Los antagonistas 5-HT<sub>3</sub> (RR = 1.35, IC 95%: 1.13 a 1.61, nivel de evidencia III), los antidepresivos (RR = 1.56, IC 95%: 1.23 a 1.98, nivel de evidencia IV) y los agonistas de la GCC (RR = 5.62, IC 95%: 3.89 a 8.13, nivel de evidencia I) se asociaron con índices significativamente más altos de efectos adversos, en comparación con el placebo. En 3 metanálisis se evaluaron efectos adversos específicos; en uno de ellos (19 ensayos clínicos, 10 903 pacientes) se observaron significativamente más eventos de constipación con el uso de antagonistas 5-HT<sub>3</sub>, respecto del placebo (RR = 3.8, IC 95%: 3.08 a 4.69, nivel de evidencia I); en otros dos metanálisis se analizaron los índices de cefaleas o náuseas luego de la administración de antidepresivos; no se observaron diferencias significativas entre los antidepresivos y el placebo. En dos metanálisis se refirieron los índices de interrupciones del tratamiento por efectos adversos. En uno de ellos (8 ensayos clínicos, 4871 pacientes), el índice de interrupción del tratamiento con agonistas de la GCC fue superior, respecto del placebo (RR = 6.75, IC 95%: 1.85 a 24.57, nivel de evidencia IV).

### Discusión y conclusión

En la actualidad se dispone de numerosas estrategias de tratamiento para los síntomas del SII. Sin embargo, la fortaleza y la credibilidad de la evidencia no han sido analizadas de manera apropiada. Por lo tanto, en este estudio se investigaron los resultados aportados por revisiones sistemáticas y metanálisis en los cuales se evaluaron diversas categorías terapéuticas en pacientes con SII, y se analizó la credibilidad de los hallazgos (convincientes, altamente sugestivos, sugestivos y débiles). La mayoría de los tratamientos farmacológicos fueron superiores al placebo.

La evidencia para los antagonistas 5-HT<sub>3</sub>, los antiespasmódicos y el alosetrón fue altamente sugestiva para el alivio de los síntomas del SII. Para los agonistas 5-HT<sub>4</sub> y los agonistas de la GCC se obtuvo evidencia convincente en términos del índice de respuesta, mientras que para el alivio del dolor abdominal se obtuvo evidencia convincente para los antagonistas 5-HT<sub>3</sub>. En conclusión, los resultados de esta revisión sistemática paraguas avalan el uso de antagonistas 5-HT<sub>3</sub>, agonistas 5-HT<sub>4</sub>, agonistas de la GCC, antiespasmódicos y alosetrón para el alivio de los síntomas en pacientes con SII; no obstante, en función del riesgo de sesgo en los métodos de asignación, los resultados para los agonistas de la GCC deben interpretarse con cautela.



Investigación+Documentación S.A. publica los contenidos científicos con procedimientos editoriales y técnicos propios. Los documentos que integran su base de datos Salud Pública son provistos por la agencia Sistema de Noticias Científicas (aSNC), centros de investigación acreditados, fuentes científicas internacionalmente reconocidas y expertos que se desempeñan en prestigiosas instituciones académicas de América Latina y el mundo.

