

# Síndrome de intestino irritable:

## Evaluación y manejo basados en la evidencia



**Autores:**

**Marina Serper, MD**

Residente, Departamento de Medicina, Colegio Médico Jefferson, Universidad Thomas Jefferson, Filadelfia, Pensilvania.

**Mark G Graham, MD**

FACP, Profesor Asociado de Medicina, Colegio Médico Jefferson, Universidad Thomas Jefferson; y Director, Práctica Ambulatoria del Hospital Jefferson, Universidad Thomas Jefferson, Filadelfia, Pensilvania.

Los criterios de Roma III recientemente publicados simplifican la clasificación, de modo que los subtipos de SII con diarrea, con constipación, mixto y alternante se basan sólo en la clasificación de la consistencia de las heces. Este artículo ofrece un enfoque basado en la evidencia para el diagnóstico y el tratamiento del paciente con SII.

El síndrome de intestino irritable (SII) es una de las seis formas reconocidas de trastorno intestinal funcional. El SII se ha definido como una constelación de síntomas caracterizados por malestar abdominal con hábito intestinal alterado y sin anomalías estructurales o bioquímicas<sup>1</sup>. Hasta 20% de la población norteamericana tiene SII, lo que representa más de mil millones de dólares en costos sanitarios anuales. En 1988 se desarrollaron los criterios de Roma, que describían cada uno de los trastornos intestinales funcionales, en el Congreso Internacional de Gastroenterología en Roma, Italia. Estos criterios fueron revisados en 1992 (Roma II) y luego en 2006 (Roma III)<sup>2</sup>.

El SII se clasifica en cuatro subgrupos con base en los síntomas predominantes: SII-C (constipación predominante), SII-D (diarrea predominante), SII-A (constipación y diarrea alternantes) y SII-M (síntomas mixtos). Hay numerosos tratamientos disponibles para el alivio de los síntomas de SII. Ofrecemos un enfoque organizado y basado en la evidencia para el diagnóstico y el tratamiento del paciente con SII.

### FISIOPATOLOGÍA

Se han citado varios mecanismos fisiopatológicos como responsables de los síntomas de SII. Hay evidencia que demuestra que los pacientes con SII tienen motilidad intestinal alterada, sensibilidad intestinal aumentada a estímulos tales como distensión, disfunción del eje cerebro-intestino, disfunción autonómica (vagal) e inflamación intestinal<sup>3,4</sup>.

Los factores de estrés psicológico cumplen también un papel importante en las manifestaciones del SII. Varios estudios reportan que los pacientes con SII tienen más trastornos psicológicos, mayor historia de abuso interpersonal y peor capacidad de tolerancia<sup>5-10</sup>.

Hay también evidencia que muestra que el SII conduce a reducción de la calidad de vida relacionada con la salud, funcionamiento limitado, ausentismo laboral aumentado y más consultas médicas<sup>11,12</sup>.

### EPIDEMIOLOGÍA Y COSTO

La prevalencia del SII en Norteamérica se estima entre 3 y 20%. El síndrome tiene un predominio femenino de 4-2:1 en los estudios poblacionales. La prevalencia es igual en negros y blancos y puede ser menor en hispanos<sup>3</sup>. El SII responde por cerca de 12% de las consultas al médico general y por cerca de 28% al gastroenterólogo.

En términos de enfermedad gastrointestinal, el SII es la segunda en prevalencia (15,4 millones de personas) después del reflujo gastroesofágico. El SII se asocia con costos directos de 1600 millones de dólares y costos indirectos, tales como pérdida de salarios por ausentismo laboral, de 19 200 millones de dólares<sup>13</sup>.

### GRADOS Y RECOMENDACIONES BASADOS EN LA EVIDENCIA

Los grados de las recomendaciones y los niveles de evidencia empleados en esta revisión se definen como sigue:

- **Grado A:** Basado en dos o más estudios aleatorios controlados (EAC) con tamaños de muestra adecuados, diseño metodológico sólido y resultados estadísticamente significativos ( $P < 0,05$ ) sin evidencia conflictiva en otros estudios similares.
- **Grado B:** Basado en la evidencia de un solo EAC de alta calidad, como se describió anteriormente, o en recomendaciones basadas en la evidencia de dos o más EAC de alta calidad con evidencia conflictiva, o apoyado por evidencia de dos o más EAC con tamaños de muestra y/o metodología inadecuados o con resultados que no alcanzaron significación estadística ( $P > 0,05$ ).
- **Grado C:** Basado en estudios no aleatorios con controles contemporáneos o controles históricos, o en series de casos.

### EL PROBLEMA

El SII es un trastorno intestinal funcional que abarca un grupo de síntomas tales como constipación, diarrea y dolor abdominal que pueden tener efectos adversos serios sobre la calidad de vida del paciente. El tratamiento está indicado una vez que el paciente y el médico están de acuerdo en que la calidad de vida del paciente ha disminuido (recomendación grado C).

### LA EVALUACIÓN

Es necesaria una historia cuidadosa al evaluar el SII para ver si el paciente cumple los criterios de Roma III para este trastorno. Para cumplir los criterios, el paciente debe experimentar dolor o malestar (una sensación desagradable no descrita como dolor) abdominal recurrente durante por lo menos tres meses, con inicio en los últimos seis meses y acompañado por dos o más de los siguientes criterios:

- Mejoría con la defecación.
- Inicio asociado con un cambio en la frecuencia de las deposiciones.

- Inicio asociado con un cambio en la apariencia de las deposiciones.

Se requiere un examen físico completo para excluir enfermedad orgánica causante de los síntomas en cuestión, así como pruebas de laboratorio, estudios de imagen y endoscopia cuando esté indicado.

Es importante tener en cuenta la edad y el sexo del paciente, puesto que el SII es particularmente frecuente en mujeres y personas jóvenes.

**Historia:** Se requiere una cuidadosa historia para satisfacer los criterios de Roma III y descartar enfermedad orgánica causante de los síntomas en cuestión. Los criterios de Roma III requieren la determinación de la duración del dolor o el malestar abdominal en los últimos 12 meses, la relación del dolor con la defecación, la frecuencia de las defecaciones y la forma de las heces.

Debe prestarse especial atención para excluir signos de alerta de enfermedad orgánica tales como síntomas de corta duración, síntomas progresivos o intensos, síntomas nocturnos que despiertan al paciente, edad mayor de 50 años al inicio, historia familiar de cáncer de colon o enfermedad intestinal inflamatoria, fiebre, pérdida de peso, anemia, sangre en las heces o vómito.

**Examen físico:** Debe practicarse un examen físico completo para excluir evidencia de enfermedades orgánicas tales como obstrucción intestinal, masas o megalias. Debe practicarse un tacto rectal para identificar cualquier incontinencia, disquécia o disfunción de los músculos del piso pélvico.

**Pruebas:** Para propósitos de tamización debe ordenarse inicialmente un hemograma y una prueba de sangre oculta en heces. Las pruebas de velocidad de sedimentación globular (VSG), química sanguínea, tirotrópina (TSH), radiografía abdominal (para descartar obstrucción intestinal), hidrógeno espirado (para descartar intolerancia a la lactosa) y coprológico (si hay historia significativa de viajes) pueden practicarse de acuerdo con la presentación clínica del paciente<sup>1</sup>.

Debido al reconocimiento reciente de un aumento en la prevalencia de enfermedad celíaca, las pruebas de anticuerpos anti-endomisio y anti-transglutaminasa deben considerarse en particular en los pacientes de ascendencia de Europa del Norte con diarrea al momento de la presentación (recomendación grado C).

La colonoscopia está indicada para pacientes mayores de 50 años debido a la mayor probabilidad de cáncer de colon.

La utilidad de los estudios sanguíneos, coprológicos y radiológicos no se ha establecido en pacientes sin evidencia de enfermedad orgánica en la historia o el exa-

men físico. Estos estudios reciben una recomendación grado C en ausencia de síntomas de alarma<sup>14</sup>.

## MANEJO

El primer paso en el manejo de todas las formas de SII es educar al paciente acerca de la naturaleza del trastorno y validar sus síntomas. Específicamente, debe decirse al paciente que su tracto digestivo es muy sensible a varios estímulos tales como alimentos, medicamentos y estrés, y que las reacciones a estos estímulos son dolor, distensión, diarrea, constipación o cualquier combinación de estos.

Debe asegurarse al paciente que se le han practicado las pruebas diagnósticas adecuadas para excluir otras patologías y que el diagnóstico está establecido. La empatía y la confianza son de gran importancia en la relación médico-paciente. Es importante evaluar el nivel de funcionamiento diario del paciente, los factores de estrés y la presencia de trastornos psicológicos concomitantes, que pueden impactar la eficacia del tratamiento<sup>15</sup>.

Debido a la naturaleza intermitente y variable de los síntomas de SII, las diversas intervenciones terapéuticas que pueden usarse deben administrarse durante tres a seis semanas antes de evaluar su eficacia. El manejo médico debe dirigirse al síntoma predominante.

En general, no se ha probado que una dieta específica exacerbe o alivie los síntomas de SII. Sin embargo, el alcohol, la cafeína, la lactosa y los alimentos grasos o productores de gas han sido vinculados en algunos casos con empeoramiento de los síntomas de SII.

Los pacientes pueden ser aconsejados acerca de llevar un diario de los síntomas que ayude a identificar los alimentos que puedan estar asociados con el inicio de los síntomas y puedan ser eliminados de la dieta. No se recomiendan las dietas francamente restrictivas.

## FARMACOTERAPIA Y MANEJO DE LOS SÍNTOMAS

La Tabla 1 muestra las recomendaciones actuales basadas en la evidencia para la intervención farmacológica del SII y sus diversos síntomas predominantes. Algunos de los estudios pertinentes que sirven como base de estas recomendaciones se mencionan más adelante.

**Constipación:** El papel de los agentes formadores del bolo (tales como *psyllium*, polícarbofilo y metilcelulosa) en el SII es controversial. Se ha demostrado que la fibra es levemente eficaz para la constipación, pero en varios estudios transversales aleatorios se ha encontrado que su eficacia en el SII es similar a la del placebo<sup>16,17</sup>. Para el SII-C, pueden usarse inicialmente 25 g/día de fibra die-

tética debido a su seguridad y a su efecto placebo inicial (recomendación grado B). La utilidad de polícarbofilo de calcio, metilcelulosa, ablandadores de las heces, laxantes estimulantes, laxantes combinados y lubricantes en el SII-C es escasa. Los laxantes osmóticos, tales como lactulosa o polietilenglicol, son particularmente útiles para el manejo de la constipación refractaria. Lubiprostona (Amitiza), un activador de los canales de cloro rtpc-2, es una nueva alternativa promisoriosa en forma de píldora (recomendación grado C)<sup>18</sup>.

**Diarrea:** Loperamida, 2 a 4 mg hasta cuatro veces al día, y hidrocloreuro de difenoxilato (2,5 mg) con sulfato de atropina (0,025 mg) hasta tres a cuatro veces al día, son eficaces para reducir la urgencia, el escape fecal y las deposiciones blandas (recomendación grado B). Estos agentes son generalmente seguros y tienen un buen perfil de efectos colaterales. Puede usarse colestiramina en pacientes que han tenido colecistectomía o experimentan malabsorción de ácidos biliares. Los agentes formadores de bolo parecen ser ineficaces.

**Dolor y distensión:** Los medicamentos antiespasmódicos (anticolinérgicos) han mostrado ser eficaces, tomados según la necesidad, para el dolor y la distensión asociados con las comidas (recomendación grado B). Dicitomina y hiosciamina son los dos antiespasmódicos disponibles en los Estados Unidos. De los tres estudios llevados a cabo con estos agentes, sólo uno mostró que dicitomina es superior al placebo. Sin embargo, el estudio usó una dosis alta del medicamento (40 mg cuatro veces al día), conduciendo a más efectos colaterales anticolinérgicos tales como constipación y a una significativa tasa de retiros<sup>1</sup>. Estos agentes deben usarse con precaución en pacientes con constipación.

**Agonistas de 5-HT<sub>3</sub>:** Los receptores de 5-HT<sub>3</sub> están extensamente distribuidos en las neuronas motoras entéricas, los nervios viscerales aferentes y el centro cerebral del vómito. Los antagonistas de estos receptores reducen el dolor visceral, el tránsito intestinal y la secreción de la pared intestinal<sup>19</sup>. Alonsetrón (Lotronex), un antagonista seleccionado, mostró ser eficaz para aliviar el dolor, normalizar la frecuencia intestinal y reducir la urgencia en mujeres con SII-D (recomendación grado A)<sup>20</sup>. El efecto colateral más común fue constipación, observada en hasta un tercio de las pacientes del estudio. Sin embargo, ocurrió colitis isquémica aguda en 0,1 a 1% de las pacientes.

El medicamento fue retirado inicialmente del mercado en 2000, pero ha sido reaprobado para el uso en casos refractarios seleccionados de SII-D en mujeres. El Grupo de Tareas de la Asociación Americana de Gastroenterología recomienda educar a las pacientes acerca de los riesgos de este medicamento y considerar la relación riesgo-beneficio antes de iniciarlo.

TABLA 1. TERAPIAS BASADAS EN LA EVIDENCIA PARA SÍNTOMAS PREDOMINANTES DEL SII

| Síntoma predominante         | Clase de medicamento/medicamento         | Evidencia a favor | Evidencia en contra |
|------------------------------|------------------------------------------|-------------------|---------------------|
| Constipación                 | <b>Agentes formadores de bolo</b>        |                   |                     |
|                              | Psyllium                                 |                   | Grado B             |
|                              | Policarbofilo de calcio                  | Grado B           |                     |
|                              | Metilcelulosa                            |                   | Grado B             |
|                              | <b>Ablandadores de heces</b>             |                   |                     |
|                              | Docusato                                 |                   | Grado B             |
|                              | <b>Laxantes osmóticos</b>                |                   |                     |
|                              | Lactulosa                                | Grado A           |                     |
|                              | Polietilenglicol                         | Grado A           |                     |
|                              | Hidróxido de magnesio                    |                   | Grado B             |
|                              | <b>Laxantes estimulantes</b>             |                   |                     |
|                              | Senna                                    |                   | Grado B             |
|                              | Bisacodilo                               |                   | Grado B             |
|                              | <b>Agonistas de 5-HT<sub>4</sub></b>     |                   |                     |
|                              | Tegaserod                                | Grado A           |                     |
|                              | <b>Bloqueadores de canales de calcio</b> |                   |                     |
|                              | Lubiprostona                             |                   | Grado C             |
| <b>Terapias alternativas</b> |                                          |                   |                     |
| Laxantes combinados          |                                          | Grado C           |                     |
| Lubricantes                  |                                          | Grado C           |                     |
| Espasmos                     | <b>Antiespasmódicos</b>                  |                   |                     |
|                              | Hiosciamina                              | Grado B           |                     |
|                              | Diciclomina                              | Grado B           |                     |
| Diarrea                      | <b>Agentes formadores de bolo</b>        |                   |                     |
|                              | Psyllium                                 |                   | Grado B             |
|                              | Policarbofilo de calcio                  |                   | Grado B             |
|                              | <b>Agentes antidiarreicos</b>            |                   |                     |
|                              | Loperamida                               | Grado B           |                     |
|                              | Difenoxilato                             | Grado B           |                     |
|                              | <b>Antidepresivos</b>                    |                   |                     |
|                              | ATC                                      | Grado B           |                     |
|                              | ISRS                                     | Grado C           |                     |
|                              | <b>Antagonistas de 5-HT<sub>3</sub></b>  |                   |                     |
| Alonosestrón                 | Grado A (sólo mujeres)                   |                   |                     |

Clave: SII, síndrome de intestino irritable; ISRS, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; ATC, antidepresivos tricíclicos.

Cilasetrón, otro agonista de 5-HT<sub>3</sub>, ha mostrado ser eficaz en hombres y mujeres y se halla en estudios de fase III. Este medicamento tiene el potencial de causar colitis isquémica.

**Agonistas de 5-HT<sub>4</sub>:** Tegaserod, un agonista selectivo y parcial de 5-HT<sub>4</sub>, funciona aumentando la actividad peristáltica y secretora del intestino, facilitando por lo tanto el paso de las heces<sup>17</sup>. Este fue el único medicamento aprobado por la FDA para el SII-C en mujeres. Tegaserod ha mostrado aliviar los síntomas de distensión

y malestar abdominal en mujeres (recomendación grado A). Sin embargo, el medicamento fue retirado en marzo de 2007 cuando un análisis de seguridad encontró un aumento de diez veces en la frecuencia de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y dolor torácico en comparación con el placebo<sup>21</sup>.

**Medicamentos psicotrópicos:** Los antidepresivos tricíclicos (ATC) —amitriptilina\*, desipramina\*, imipramina\*, y doxepina\*— han mostrado reducir los puntajes de dolor abdominal en varios estudios<sup>22</sup>. Estos agentes

también han mostrado exacerbar la constipación. Por lo tanto, pueden usarse en pacientes con SII-D (recomendación grado B).

Existen datos limitados acerca del uso de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) u otros antidepressivos nuevos tales como mirtazapina y venlafaxina\*. No obstante, varios estudios han mostrado reducción del dolor abdominal (con fluoxetina\*, 20 mg/día durante seis semanas) y mejoría de la sensación de bienestar (con paroxetina\*, 10-40 mg/día durante 12 semanas)<sup>23, 24</sup>. Los ISRS tienen un perfil de efectos colaterales más benigno que los ATC y son útiles si el paciente tiene enfermedades psicológicas concomitantes (recomendación grado C).

\*Uso no aprobado.

## TRATAMIENTO PSICOLÓGICO Y TERAPIA CONDUCTUAL

El SII se ha vinculado con trastornos psicológicos, particularmente en pacientes con síntomas más graves y en aquellos que buscan atención por parte de subespecialistas. La terapia cognitivo-conductual, la hipnoterapia, la psicoterapia, la biorretroalimentación y la terapia de relajación han sido evaluadas por varios estudios. La mayoría de estos estudios han mostrado mejoría de los síntomas de SII, pero deben tenerse en cuenta fallas metodológicas tales como falta de cegamiento y sesgo de selección.

Estas terapias son costosas, consumen tiempo y pueden ser más útiles para un grupo seleccionado de pacientes que exhiben ansiedad o depresión vinculada con sus síntomas. Ningún tipo particular de terapia conductual ha mostrado ser superior a otra (recomendación grado B).

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- American College of Gastroenterology Functional Gastrointestinal Disorders Task Force. Evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome in North America. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(11 suppl):S1-S5.
- Drossman DA, Corazzini E, Delvaux M, et al. *Rome III: The Functional Gastrointestinal Disorders*. 3rd ed. McLean, VA: Degnon Associates; 2006.
- Drossman DA, Whitehead WE, Camilleri M. Irritable bowel syndrome: a technical review for practice guideline development. *Gastroenterology*. 1997;112(6):2120-2137.
- Dunlop SP, Jenkins D, Neal KR, Spiller RC. Relative importance of enterochromaffin cell hyperplasia, anxiety, and depression in postinfectious IBS. *Gastroenterology*. 2003;125(6):1651-1659.
- Drossman DA, Sandler RS, McKee DC, et al. Bowel patterns among subjects not seeking health care: use of a questionnaire to identify a population with bowel dysfunction. *Gastroenterology*. 1982;83(3):529-534.
- Drossman DA, McKee DC, Sandler RS, et al. Psychosocial factors in the irritable bowel syndrome: a multivariate study of patients and nonpatients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 1988;95(3):701-708.
- Whitehead WE, Crowell MD, Robinson JC, et al. Effects of stressful life events on bowel symptoms: subjects with irritable bowel syndrome compared to subjects without bowel dysfunction. *Gut*. 1992;33(6):825-830.
- Drossman DA, Leserman J, Nachman G, et al. Sexual and physical abuse in women with functional or organic gastrointestinal disorders. *Ann Intern Med*. 1990;113(11):828-833.
- Toner BB, Garfinkel PE, Jeejeebhoy KN, et al. Self-schema in irritable bowel syndrome and depression. *Psychosom Med*. 1990;52(2):149-155.
- Toner BB, Koyama E, Garfinkel PE, et al. Social desirability and irritable bowel syndrome. *Int J Psychiatry Med*. 1992;22(1):99-103.
- Gralnek IM, Hays RD, Kilbourne A, et al. The impact of irritable bowel syndrome on health-related quality of life. *Gastroenterology*. 2000;119(3):654-660.
- Drossman DA, Li Z, Andruzzi E, et al. US Householder Survey of functional gastrointestinal disorders: prevalence, sociodemography and health impact. *Dig Dis Sci*. 1993;38(9):1569-1580.
- Sandler RS, Everhart JE, Donowitz M, et al. The burden of selected digestive diseases in the United States. *Gastroenterology*. 2002;122(5):1500-1511.
- Hamm LR, Sorrells SC, Harding JP, et al. Additional investigations fail to alter the diagnosis of irritable bowel syndrome in subjects fulfilling the Rome criteria. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(5):1279-1282.
- Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, et al. Functional bowel disorders. *Gastroenterology*. 2006;130(5):1480-1491.
- Lucey MR, Clark ML, Lowndes J, et al. Is bran efficacious in irritable bowel syndrome? A double-blind placebo-controlled crossover study. *Gut*. 1987;28(2):221-225.
- Cook LJ, Irvine EJ, Campbell D, et al. Effect of dietary fiber on symptoms and rectosigmoid motility in patients with irritable bowel syndrome; a controlled, crossover study. *Gastroenterology*. 1990;98(1):66-72.
- Drossman DA, et al. Lubiprostone significantly improves symptom relief rates in adults with irritable bowel syndrome and constipation (IBS-C): data from two, twelve-week, randomized, placebo-controlled, double-blind trials. Paper presented at: Digestive Disease Week 2007; May 19-24; Washington, DC.
- Camilleri M, Bueno L, de Ponti F, et al. Pharmacological and pharmacokinetic aspects of functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology*. 2006;130(5):1421-1434.
- Camilleri M, Mayer EA, Drossman DA, et al. Improvement in pain and bowel function in female irritable bowel patients with alosetron, a 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999;13(9):1149-1159.
- Zelnorm (tegaserod maleate) information. US Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research Web site. <http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/zelnorm/default.htm>. Updated March 30, 2007. Accessed June 1, 2007.
- Jackson JL, O'Malley PG, Tomkins G, et al. Treatment of functional gastrointestinal disorders with anti-depressants: a meta-analysis. *Am J Med*. 2000;108(1):65-72.
- Kuiken SD, Tytgat GN, Boeckstaens GE. The selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine does not change rectal sensitivity and symptoms in patients with irritable bowel syndrome: a double blind, randomized, placebo-controlled study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2003;1(3):219-228.
- Tabas G, Beaves M, Wang J, et al. Paroxetine to treat irritable bowel syndrome not responding to high-fiber diet: a double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol*. 2004;99(5):914-920.