

## Necesidades no cubiertas en el abordaje del síndrome del intestino irritable

Josep M. Piqué<sup>a</sup> y Ángel Lanás<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Gastroenterología. Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona. España.

<sup>b</sup>Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Clínic de Zaragoza. Zaragoza. España.

El síndrome del intestino irritable (SII) es el resultado de una frecuente alteración de la funcionalidad intestinal cuya fisiopatología no se ha dilucidado todavía. El diagnóstico de este síndrome es problemático, ya que no existe una prueba diagnóstica o un marcador biológico específico para ello. Se caracteriza por una conjunción de síntomas que incluye dolor o malestar abdominal, flatulencia y alteración del ritmo deposicional. La alteración deposicional predominante define los distintos subtipos de este síndrome, que se clasifica en SII tipo estreñimiento, tipo diarrea o tipo alternante si se manifiesta con períodos de estreñimiento y otros de diarrea. La frecuencia de los 3 subtipos es relativamente parecida<sup>1</sup>. Un porcentaje significativo de los pacientes con este síndrome no consultan al médico y los que lo hacen a menudo se encuentran con demoras significativas para establecer el diagnóstico concreto, y es común que éste se realice después de visitar a varios médicos<sup>2</sup>. Una vez establecido el diagnóstico, los médicos y los pacientes afrontan otra dificultad, que es la falta de una medicación efectiva y apropiada para tratarlo. Ello es así porque las medicaciones hasta ahora disponibles son subóptimas pues inciden en alguno de los síntomas que componen el síndrome, pero no en el conjunto de toda la sintomatología, lo cual añade insatisfacción al abordaje de la enfermedad.

### DIFICULTADES PARA DETERMINAR LA PREVALENCIA DE LA ENFERMEDAD

Obtener los datos precisos de prevalencia de la enfermedad es difícil, ya que no todos los pacientes reciben un diagnóstico específico de este síndrome. Una encuesta de ámbito europeo interrogó por teléfono a 40.000 personas de 8 países con el objetivo de estimar la prevalencia del síndrome y el impacto de la enfermedad<sup>2</sup>. Los resultados

mostraron ciertas diferencias entre distintos países, con una prevalencia estimada del 7,3% en España en comparación con una prevalencia del 12% en Italia. La prevalencia global en Europa se estimó en el 9,6%, de los cuales el 2,8% ya había recibido el diagnóstico de SII por parte de un médico en el momento de la encuesta, mientras que el 6,8% restante no había sido todavía diagnosticado. Las diferencias entre países puede que reflejen simplemente el grado de sospecha de este síndrome en los médicos y los propios pacientes en los diferentes ámbitos geográficos y, en parte, pueden deberse a distintos porcentajes de pacientes que consultan al médico por este tipo de síntomas. En general, los que consultan suelen tener síntomas más graves y más intensos que los que no buscan atención médica, y sólo un pequeño porcentaje de pacientes son derivados al especialista por parte del médico de atención primaria<sup>2</sup>.

### PROPUESTAS PARA MEJORAR LA IDENTIFICACIÓN DE PACIENTES CON SII: HACIA UN DIAGNÓSTICO POSITIVO

Tradicionalmente, para diagnosticar el SII se ha estado exigiendo la exclusión de enfermedades orgánicas en todos los casos, lo cual implica la realización de varias pruebas diagnósticas, algunas de ellas de carácter invasivo, caras y consumidoras de tiempo. Sin embargo, la negatividad de estas pruebas no constituye por sí misma un diagnóstico positivo de SII y su realización comporta un retraso evidente en el diagnóstico del síndrome, lo cual suele causar insatisfacción tanto al paciente como al propio médico. Para paliar estos inconvenientes, en los últimos años ha crecido una corriente de opinión bastante generalizada acerca de que el SII debería diagnosticarse de forma positiva en función de un determinado grupo de síntomas presentes de forma constante en la enfermedad, siempre y cuando no haya signos o síntomas de alarma o factores de riesgo evidentes de enfermedad orgánica<sup>3</sup>. Con esta actitud se ha demostrado que se puede ofrecer un diagnóstico válido y consistente y se asegura que los pacientes reciban un diagnóstico temprano y fiable de sus síntomas.

Correspondencia: Dr. J.M. Piqué.  
Servicio de Gastroenterología.  
Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.  
Correo electrónico: jmpique@clinic.ub.es

## IMPACTO SOCIOECONÓMICO DE LA ENFERMEDAD

El abordaje inefectivo del SII contribuye al alto coste económico que provoca la enfermedad, tanto por los costes directos asociados a las visitas médicas, pruebas diagnósticas, medicamentos y hospitalizaciones, como por los costes indirectos derivados de la pérdida de productividad y reducciones en el salario debido a ausencias en el trabajo por causa de los síntomas. Así, el 17% de los pacientes diagnosticados en Europa con este síndrome han sido visitados en un centro hospitalario, un 7% en los últimos 12 meses y un 5% más de una vez. El 90% de ellos han consultado a su médico de familia y el 56% fue diagnosticado después de 1-5 visitas médicas<sup>2</sup>. En el aspecto laboral, se ha constatado que el impacto de los síntomas de SII origina un incremento del absentismo laboral y una reducción de la productividad respecto a las personas sin SII<sup>4</sup>.

El SII ejerce un impacto muy negativo sobre la calidad de vida de los pacientes. Varios estudios han demostrado que los síntomas asociados al SII inciden negativamente en la vida social de los pacientes, en su bienestar emocional, sus rutinas diarias, su dieta y hábitos de comida fuera de casa, su capacidad de concentración, su grado de autoconfianza y la actividad física y sexual<sup>2</sup>. Se ha observado que el deterioro de la calidad de vida de los pacientes con SII es similar al de otros trastornos crónicos, como el asma o la migraña<sup>5</sup>. En general, en los pacientes con síntomas más graves también se describen mayores grados de deterioro de los parámetros de calidad de vida y una mayor utilización de recursos sanitarios<sup>6</sup>. Un estudio español reciente ha demostrado que los pacientes que cumplen los criterios de Roma II para el intestino irritable presentan de manera significativa un mayor nivel de preocupación, utilización de recursos sanitarios y una peor calidad de vida que otros pacientes con trastornos funcionales menores<sup>6</sup>. A este impacto negativo sobre la calidad de vida también influye la falta de medicaciones realmente efectivas en el tratamiento de este síndrome, especialmente de medicaciones que puedan mejorar globalmente la sintomatología.

## TRATAMIENTOS DISPONIBLES

Los tratamientos disponibles hasta ahora en Europa se consideran en general subóptimos, ya que inciden sólo en los síntomas aislados del SII. Como consecuencia de ello, los pacientes se ven obligados a tomar varios medicamentos de forma simultánea en un intento de mejorar todos sus síntomas. El arsenal de medicaciones disponibles incluye espasmolíticos o dosis bajas de antidepresivos para tratar el dolor abdominal, laxantes en caso de estreñimiento, antidiarreicos si se trata de SII asociado con este síntoma y terapias conductuales, como relajación, psicoterapia o incluso hipnoterapia. Sin embargo, hay pocos ensayos clínicos con un número significativo de pacientes que avalen la eficacia de todo este tipo de tratamientos<sup>7,8</sup>. Además, el uso de algunos de estos tratamientos puede incluso exacerbar algunos de los síntomas del SII; por ejemplo, el uso de laxantes formadores de masa, como la

fibra, que puede incrementar la flatulencia y el dolor o malestar abdominal en algunos pacientes<sup>7</sup>.

Los propios pacientes refieren un considerable grado de insatisfacción con las medicaciones actuales. Cuando se les pregunta acerca de la efectividad de los distintos tratamientos, menos del 25% refiere un alivio completo de los síntomas específicos<sup>2</sup>. El fallo terapéutico de los tratamientos disponibles hace que los pacientes a menudo busquen sus propios remedios, ya sea con medicaciones sin prescripción médica o mediante medicinas alternativas. Por su parte, los médicos, en su intento de conseguir un mejor control sintomático, tienden a prescribir varios medicamentos de forma simultánea, lo cual encarece el coste del tratamiento y aumenta la posibilidad de efectos adversos e interacciones.

## TRATAMIENTOS EMERGENTES CON EL OBJETIVO DE CONSEGUIR MEJORAS GLOBALES EN LOS SÍNTOMAS DE SII

En los últimos años se han iniciado diferentes líneas de investigación farmacológica para el SII. Una de las más productivas es la relacionada con el efecto de la serotonina sobre la motilidad intestinal y la sensibilidad visceral. La serotonina (5-HT) es un neurotransmisor que se halla prácticamente en todo el tracto gastrointestinal y regula la sensación visceral, la motilidad y la secreción intestinal<sup>9</sup>. Defectos en la señalización de la serotonina en el tracto gastrointestinal se han implicado en la aparición de dolor abdominal y estreñimiento o diarrea en el contexto del SII<sup>10</sup>. A partir de estos conocimientos se formuló la hipótesis de que los fármacos que mimetizan la acción de la serotonina podían ofrecer efectos positivos sobre los síntomas del SII.

Disponíamos desde hace tiempo de un fármaco serotoninérgico, como la cisaprida, que actúa de forma mixta como antagonista de los receptores 5-HT<sub>3</sub> y agonista de los 5-HT<sub>4</sub>, pero todavía disponíamos de escasa información sobre sus posibles efectos beneficiosos sobre los síntomas del SII cuando fue retirada del mercado por sus efectos adversos sobre el ritmo ventricular<sup>11</sup>.

Otro fármaco serotoninérgico fue comercializado hace unos pocos años en Estados Unidos para el tratamiento de pacientes con SII asociado a diarrea. Se trata de alosetrón, un agonista de los receptores 5-HT<sub>3</sub>, que mejora de forma global los síntomas de este subtipo de pacientes con SII<sup>6</sup>. Sin embargo, tras la observación de que podía producir efectos adversos del tipo de colitis isquémica en algunos pacientes, la FDA restringió drásticamente su indicación a aquel subgrupo de pacientes que no responden a ningún otro tipo de fármaco y no tienen factores de riesgo para enfermedad isquémica intestinal.

Más recientemente, la FDA ha aceptado el uso de tegaserod para los pacientes con SII asociado a estreñimiento. Este fármaco es un agonista parcial de los receptores 5-HT<sub>4</sub> y ha demostrado en un número amplio de estudios su eficacia y tolerabilidad en este tipo de pacientes<sup>12-19</sup>. En el momento actual está aprobado su uso en 50 países, pero todavía no ha sido autorizado por la Unión Europea.

En el uso ya muy extendido de este fármaco en los países en que está disponible, la experiencia clínica revela que los pacientes con síntomas más graves son los que experimentan la mejoría más clara en la globalidad de los síntomas de SII. Además, un estudio llevado a cabo en España ha demostrado que el uso de tegaserod mejora de forma significativa la deteriorada calidad de vida de los pacientes con SII asociado a estreñimiento<sup>20</sup>. La disponibilidad de este tipo de fármacos refuerza la importancia de refinar la conducta diagnóstica del SII para identificar con rapidez a los pacientes que más se pueden beneficiar de este tipo de nuevos tratamientos.

En conclusión, mientras que aproximadamente el 7% de la población española sufre SII, sólo una parte de estos pacientes están identificados y acuden a la visita médica, a pesar de que está bien demostrado que sufrir esta enfermedad deteriora de forma muy significativa la calidad de vida de los pacientes y repercute negativamente sobre la productividad laboral. El SII se asocia con un impacto socioeconómico muy significativo. Diversas necesidades parecen no estar bien cubiertas en el abordaje de este síndrome, incluido un elevado número de pacientes no reconocidos o diagnosticados, una aproximación diagnóstica a menudo demasiado exigente, costosa y dilatada en el tiempo y la ausencia de tratamientos disponibles que promuevan una mejoría global de los síntomas del SII. La aprobación, esperemos que cercana, de nuevos tratamientos que pueden producir una mejoría global de los síntomas en una sola medicación sin duda contribuirá a mejorar el abordaje terapéutico de esta enfermedad, así como la satisfacción de los médicos y los pacientes con el tratamiento efectuado y la reducción de los costes sanitarios por la repetición de visitas y la realización de múltiples pruebas diagnósticas que la permanencia de los síntomas en el tiempo suele acarrear.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Dapoigny M, Bellanger J, Bonaz B, Bruley des Varannes S, Bueno L, Coffin B, et al. Irritable bowel syndrome in France: a common, debilitating and costly disorder. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2004;16:995-1.
2. Hungin AP, Whorwell PJ, Tack J, Mearin F. The prevalence, patterns and impact of irritable bowel syndrome: an international survey of 40.000 subjects. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17:643-50.
3. Malagelada JR. IBS: making a positive diagnosis. *Int J Clin Pract*. 2006;60:57-63.
4. Reilly MC, Barghout V, McBurney CR, Niecko TE. Effects of tegaserod on work and daily activity in irritable bowel syndrome with constipation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22:373-80.
5. Frank L, Kleinman L, Rentz A, Ciesta G, Kim JJ, Zacker C. Health-related quality of life associated with irritable bowel syndrome: comparison with other chronic diseases. *Clin Ther*. 2002;24:675-89.
6. Mearin F, Baro E, Roset M, Badia X, Zarate N, Pérez I. Clinical patterns over time in irritable bowel syndrome: symptoms instability and severity variability. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:113-21.
7. Brandt LJ, Bjorkman D, Fennerty B, Locke R, Olden K, Petersen W, Quigley E, Schoenfeld P, Schuster M, Talley N. Systematic review on the management of irritable bowel syndrome in North America. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:S7-S26.
8. Quartero A, Meineche-Schmidt V, Muris J, Rubin G, de Wit N. Bulking agents, antispasmodic and antidiarrhoeal medication for the treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane database Syst Rev*. 2005;(2):CD003460.
9. Gershon MD. Review article: serotonin receptors and transporters-roles in normal and abnormal gastrointestinal motility. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20 Suppl 7:3-14.
10. Crowl MD. Role of serotonin in the pathophysiology of the irritable bowel syndrome. *Br J Pharmacol*. 2004;141:1285-93.
11. Barbey JT, Lazzara R, Zipes DP. Spontaneous adverse event reports of serious ventricular arrhythmias, QT prolongation, syncope and sudden death in patients treated with cisapride. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2002;7:65-76.
12. Lefkowitz M, Shi Y, Schmidt C, Krumholz S, Tanghe J. The 5-HT<sub>4</sub> partial agonist, tegaserod, improves abdominal discomfort/pain and normalizes altered bowel function in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 1999;94:266.
13. Müller-Lissner SA, Fumagalli I, Bardhan KD, Pace F, Pecher E, Nault B, et al. Tegaserod, a 5-HT<sub>4</sub> receptor partial agonist, relieves symptoms in irritable bowel syndrome patients with abdominal pain, bloating and constipation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001;15:1655-66.
14. Novick J, Miner P, Krause R, Giebas K, Bliesath H, Ligozio G, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of tegaserod in female patients suffering from irritable bowel syndrome with constipation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16:1877-88.
15. Kellow J, Lee OY, Chang FY, Thorgsawat S, Mazlam MZ, Yuen H, et al. An Asia-Pacific, double blind, placebo-controlled, randomised study to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of tegaserod in patients with irritable bowel syndrome. *Gut*. 2003;52:671-6.
16. Nyhlin H, Bang C, Elsborg L, Silvennoinen J, Holme I, Ruegg P, Jones J, Wagner A. A double-blind, placebo-controlled, randomized study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of tegaserod in patients with irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol*. 2004;39:119-26.
17. Leyer P, Keller J, Mueller-Lissner S, Ruegg P, Loeffler H. Tegaserod: long-term treatment for irritable bowel syndrome patients with constipation in primary care. *Digestion*. 2005;71:238-44.
18. Muller-Lissner S, Holtman G, Ruegg P, Weidinger G, Loeffler H. Tegaserod is effective in the initial and retreatment of irritable bowel syndrome with constipation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21:11-20.
19. Tack J, Muller-Lissner S, Bytzer P, Corinaldesi R, Chang L, Viegas A, et al. A randomised controlled trial assessing the efficacy and safety of tegaserod therapy in women with irritable bowel syndrome with constipation. *Gut*. 2005;54:1707-13.
20. Mínguez M, Cucala M, Sofos S, Bixquert M, Cobos A, Mascort J, et al. y el grupo de estudio ITEMs. Calidad de vida en pacientes con síndrome del intestino irritable: características basales del estudio Items. *Gastroenterol Hepatol*. 2003;26:215.