



Seminario: Avances terapéuticos en los trastornos funcionales digestivos

Autor: Anna Accarino

Los trastornos funcionales digestivos, más recientemente denominados trastornos de la interacción intestino-cerebro (TIIC), son trastornos crónicos caracterizados por síntomas gastrointestinales persistentes y recurrentes, sin una causa estructural que los justifique.

Uno de los síntomas más frecuentes en algunos de estos trastornos es la presencia de dolor en ocasiones de difícil control terapéutico. Los trastornos de la interacción intestino-cerebro con dolor incluyen el dolor torácico de origen no cardíaco, la dispepsia funcional, Síndrome de intestino irritable (SII) y el dolor abdominal funcional.

Recientemente se ha introducido el término neuromoduladores para describir los fármacos utilizados en el control del dolor en los TIIC, de acción central o periférica.

Neuromoduladores de acción periférica:

1. Antiespasmódicos. Son fármacos de diferentes mecanismos de acción con acción anticolinérgica y que inhiben la motilidad actuando a nivel intestinal pudiendo producir estreñimiento. Incluyen: otilonio de bromuro, mebeverina, pinaverio, hioscina y aceite de menta
2. Linaclotide. Actúa de forma local a nivel de los receptores del guanilato ciclasa produciendo un aumento de número de las deposiciones y mejoría del dolor abdominal
3. Eluxadolina. No disponible en España. Actúa a nivel de los receptores opioides periféricos. Indicado en SII diarrea
4. Alosetron. Agonista de los receptores 5-HT₃. No disponible en España, indicado en SII diarrea



Neuromoduladores de acción central:

1. Antidepresivos
2. Antipsicóticos atípicos
3. Delta ligandos

1. Antidepresivos

- a. Antidepresivos tricíclicos. Son los mejor estudiado y de primera elección en el tratamiento del dolor en los TIIC. Actúan inhibiendo la recaptación de serotonina y noradrenalina actuando además a nivel de múltiples receptores. Los que presentan mayor nivel de evidencia en el tratamiento del dolor y los mayores efectos secundarios. Producen estreñimiento por lo que están indicados en el SII con diarrea. Se inician a dosis bajas y requieren incrementar progresivamente la dosis según la tolerancia del paciente a los efectos secundarios. Las dosis utilizadas en el tratamiento del dolor no tienen acción psiquiátrica (Amitriptilina, Nortriptilina, Desimipramina)
- b. Inhibidores de la recaptación de la serotonina (IRS). Actúan exclusivamente a nivel de los receptores de la serotonina. Son los que presentan menos poder analgésico y menor efectos secundarios. Tienden a producir diarrea por lo que estarían indicados en SII estreñimiento. La dosis utilizada es también la dosis requerida como tratamiento antidepresivo, por lo que se suele utilizar en los pacientes con comorbilidad psiquiátrica, como ansiedad o depresión. Incluye Paroxetina, Sertralina, Fluoxetina y Citalopram.
- c. Inhibidores de la recaptación de la serotonina y noradrenalina (IRSN). Actual a nivel de los receptores de serotonina y noradrenalina. Tiene una acción analgésica similar a los ADT pero con menor efectos secundarios. Son los fármacos de elección cuando el paciente no puede tomar o no tolera los ADT. Tiende a producir diarrea por lo que están indicados en SII estreñimiento. La



PROGRAMA DOCENTE ACADÉMICO
**GASTROENTEROLOGÍA
Y HEPATOLOGÍA**

- dosis utilizada es la equivalente a la que se utiliza en trastornos por depresión.
(Duloxetina y Venlafaxina)
- d. Tetracíclicos. Similar mecanismo de acción y efectos secundarios que los ADT. Están indicados y tienen muy buena evidencia en la dispepsia funcional con pérdida de apetito y de peso (Mirtazapina y Mianserina)
2. Antipsicóticos atípicos. Antagonistas de la serotonina y dopamina, suelen ser de utilidad en la terapia combinada, cuando hay respuesta insuficiente a un fármaco. Tiene propiedades anti náuseas y favorece el aumento de peso. Se inicia a dosis baja y se reajusta según efectos secundarios. Está indicada en pacientes con TIIC con mal control del dolor y con bajo peso. Incluye Olanzapina, quetiapina y levosulpiride.
3. Delta-ligandos. Actúan a nivel de los receptores GABA. Acción analgésica probada en dolores de tipo neuropático post-herpético o diabético por lo que se utiliza a las mismas dosis. Produce aumento de peso por lo que estarían indicados como segunda línea o coadyuvante de los pacientes con pérdida de peso. Incluyen gabapentina y pregabalina.

Terapia psicológica. Incluye:

- Terapia cognitivo- conductual
- Hipnosis
- Terapias de relajación
- Psicoterapia dinámica
- Manejo del estrés

Puede ser útil como terapia única en los pacientes con mala respuesta o tolerancia al tratamiento con neuromoduladores o asociados a estos.



Suelen estar poco disponibles y son costosos y de duración indefinida, pero han demostrado buena eficacia en los TIIC asociados o no a comorbilidades psiquiátricas

La elección de un fármaco neuromodulador se basa en:

1. Las características clínicas del TIIC
2. La comorbilidad psiquiátrica existente y su tratamiento actual y/o anterior
3. Otros síntomas del paciente que puedan modificarse por el tratamiento neuromodulador (sueño, apetito y peso)
4. Conocer los efectos secundarios del fármaco elegido

Una vez iniciado el tratamiento neuromodulador sobre todo central se ha de conocer y comentar al paciente que el posible efecto beneficioso aparecerá a las 3-4 semanas del inicio del fármaco mientras que los efectos secundarios son de aparición más temprana e inmediata. Si el tratamiento es eficaz no se tendrá que retirar durante un período de 9-12 meses o superior si el paciente presenta comorbilidad psiquiátrica. Tratamientos cortos, inferiores a 4 meses suelen favorecer la recidiva temprana de los síntomas tanto intestinales como psiquiátricos.

Intensificación del tratamiento. Terapia combinada

Otra estrategia para el tratamiento de los TIIC mediante neuromoduladores y adaptada desde el tratamiento psiquiátrico de la depresión, es la intensificación del tratamiento o terapia combinada. Consiste en asociar dos o más fármacos con diferente mecanismo de acción, preferiblemente a dosis bajas para maximizar la eficacia, minimizando los efectos secundarios. Este planteamiento es especialmente útil cuando la secuencia de tratamientos con fármacos únicos ha producido una respuesta nula o incompleta o ha producido efectos secundarios inasumibles y en aquellos pacientes que asocian un trastorno funcional digestivo a comorbilidades psiquiátricas. En la intensificación del tratamiento se pueden asociar diferentes fármacos de acción central y/o periférica o



PROGRAMA DOCENTE ACADÉMICO
**GASTROENTEROLOGÍA
Y HEPATOLOGÍA**

bien un tratamiento farmacológico y una intervención psicológica. La elección de la terapia combinada dependerá del trastorno funcional digestivo y del tipo de comorbilidad psiquiátrica o del trastorno funcional digestivo y los síntomas residuales tras iniciar un tratamiento único. Pueden considerarse especialmente útiles las siguientes asociaciones:

- Tratamiento central+ intervención psicológica: ADT/Psicoterapia
- Dos tratamientos centrales de diferente mecanismo de acción
- Tratamiento central + Tratamiento periférico

Hay que evitar la asociación de fármacos cuyo mecanismo de acción dependa total o parcialmente del aumento de los niveles de serotonina o utilizar estos fármacos a dosis altas para evitar la aparición del síndrome serotoninérgico.

Conclusión. El tratamiento del dolor en los TIIC puede ser compleja y requiere de fármacos neuromoduladores de acción central y periférica. La terapia combinada o intensificación del tratamiento requiere un abordaje multidisciplinar entre gastroenterólogo, psiquiatra, psicoterapeuta y especialista de la clínica del dolor, preferiblemente en un centro de referencia.

Bibliografía.

1. Keefer L, Drossman DA, Guthrie E, Simrén M, Tillisch K, Olden K, Whorwell PJ. Centrally Mediated Disorders of Gastrointestinal Pain. *Gastroenterology* 2016; 150:1408–1419
2. Tornblom H, Drossman DA. Centrally targeted pharmacotherapy for chronic abdominal pain. *Neurogastroenterol Motil.* 2015;27(4): 455–67.



PROGRAMA DOCENTE ACADÉMICO
GASTROENTEROLOGÍA
Y HEPATOLOGÍA

3. Sobin WH, Heinrich TW, Drossman DA. Central neuromodulators for treating functional GI disorders: a primer. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(5):693–702.
4. Drossman DA, Tack J, Ford AC, Szigethy E, Tornblom H, Van Oudenhove L. Neuromodulators for functional gastrointestinal disorders (disorders of gut-brain interaction): a Rome foundation working team report. *Gastroenterology.* 2018;154(4):1140–71
5. Ford AC, Lacy BE, Harris LA, Quigley EM, Moayyedi P. Effect of antidepressants and psychological therapies in irritable bowel syndrome: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2019; 114: 21–39.
6. Ford AC, Lacy BE, Harris LA, et al. Effect of antidepressants and psychological therapies in irritable bowel syndrome: an updated systematic review and metaanalysis. *Am J Gastroenterol* 2019;114:21–39.
7. Ford AC, Talley NJ, Spiegel BM, et al. Effect of fibre, antispasmodics, and peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008;337: a2313–92.
8. Tornblom H, Drossman DA. Psychotropics, antidepressants, and visceral analgesics in functional gastrointestinal disorders. *Curr Gastroenterol Rep* 2018; 20(12):58.
9. Black CJ, Yuan Y, Selinger CP, et al. Efficacy of soluble fibre, antispasmodic drugs, and gut-brain neuromodulators in irritable bowel syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5(2): 117–31.
10. <https://romedross.video/3b8jcVz>.
11. https://romedross.video/Q_ANeuromod4.