

El tratamiento de la gastroparesia, el estreñimiento y el síndrome de sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado en pacientes con enfermedad de Parkinson

Resumen objetivo elaborado por el Comité Editorial de IntraMed en base al artículo

The treatment of gastroparesis, constipation and small intestinal bacterial overgrowth syndrome in patients with Parkinson's disease

de los autores

J. Barboza, M. Okun y B. Moshiree.

El artículo original, compuesto por 17 páginas, fue editado por

Expert Opin Pharmacother. 2015;16(16):2449-64

Aspectos destacados

- Los trastornos de la motilidad son comunes en pacientes con enfermedad de Parkinson (EP) y, en algunos casos, incluso pueden preceder a los síntomas motores de la enfermedad.
- Varios tratamientos nuevos ahora están disponibles para el tratamiento de la gastroparesia, el estreñimiento crónico y el sobrecrecimiento del intestino delgado, todos los cuales son complicaciones gastrointestinales de la EP.
- Se han usado laxantes de venta libre y son muy efectivos para el tratamiento del estreñimiento en la EP, sin embargo, queda por ver si los agentes más nuevos como los agonistas serotoninérgicos (agonistas 5-HT₄) como la prucaloprida o los agonistas del receptor de guanilato ciclase C como la linaclotida también pueden verse como una opción efectiva.
- La domperidona sigue siendo el procinético más estudiado en pacientes con EP, lo que lleva a la mejora de los síntomas y a la aceleración del vaciado gástrico a pesar de su riesgo cardíaco potencial.
- El síndrome de sobrecrecimiento del intestino delgado complica la EP al causar desnutrición y deficiencias vitamínicas y debe tratarse con antibióticos no absorbibles sistémicamente, como la rifaximina, que posiblemente incluya probióticos y soporte dietético.
- Queda por ver si los objetivos dirigidos a cuerpos de Lewy o alfa-sinucleína encontrados en el tracto gastrointestinal serán beneficiosos.

Introducción

La enfermedad de Parkinson (EP) afecta los nervios de todo el tracto gastrointestinal (GI) y puede provocar una disfunción gastrointestinal profunda (GI) que conduce a malos resultados para los pacientes. Los trastornos gastrointes-

tinales comunes en pacientes con EP incluyen gastroparesia (GP), estreñimiento y síndrome de sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado (SIBO). En particular, GP es difícil de tratar debido a las limitadas opciones disponibles y precauciones, contraindicaciones y efec-

tos adversos asociados con los tratamientos aprobados. Además, algunos medicamentos de uso común pueden empeorar la EP preexistente.

Áreas cubiertas

Nuestra revisión se centrará en las opciones de tratamiento para GP y SIBO con agonistas de motilina, antagonistas del receptor de dopamina, agonistas de grelina, agonistas muscarínicos, agonistas del receptor 5-HT₄, antibióticos, probióticos y formulación a base de hierbas como iberogast. El estreñimiento ocurre en la mayoría de los pacientes con EP y, afortunadamente, ahora hay muchos tratamientos disponibles. Nuestra revisión se basa en documentos originales o revisiones seleccionadas de la búsqueda PUBMED y revisiones Cochrane.

Estreñimiento

El estreñimiento se define como la dificultad para defecar o tener menos de tres evacuaciones por semana. Se asocia con esfuerzo, evacuación incompleta y heces duras. El consenso más reciente para el diagnóstico de estreñimiento se basa en los criterios ROMA III. La prevalencia del estreñimiento en la EP varía del 52 al 65%. Según los datos de la Muestra del Departamento Nacional de Emergencias, las visitas a la sala de emergencias por estreñimiento han aumentado en un 41.5% en los EE. UU. entre 2006 y 2011. Estas visitas a la sala de emergencias se tradujeron en un costo de \$ 1.6 mil millones en 2011. Las tasas de estreñimiento son más altas en pacientes con EP que en la población general (odds ratio [OR] = 2.48; intervalo de confianza [IC] del 95%: 1.49 - 4.11, p = 0,0005) [17]. En algunos pacientes con EP, el estreñimiento podría preceder al desarrollo del

motor PD síntomas por hasta dos décadas.

Aunque el diagnóstico de estreñimiento es **clínico**, para descartar disfunción neuromuscular del recto o estreñimiento de tránsito lento, a menudo se realizan pruebas adicionales mediante el uso de manometría anorrectal, cápsula de motilidad inalámbrica o estudios de marcadores de Sitz utilizados como pruebas de tránsito colónico. Los últimos dos métodos se han utilizado para documentar el estreñimiento de tránsito lento donde puede existir dismotilidad del colon, mientras que la manometría anorrectal se realiza en pacientes con una causa neurológica de estreñimiento, como en la EP o la defecación disinérgica, que también se observa a menudo en pacientes con EP.

Gastroparesia

La gastroparesia (GP) es una afección gastrointestinal crónica que afecta el estómago y se define como un vaciado gástrico retrasado en ausencia de obstrucción mecánica. Los síntomas de GP incluyen náuseas, vómitos, saciedad temprana, plenitud, hinchazón y dolor abdominal superior. Las causas comunes de gastroparesia son idiopáticas, algunas de las cuales pueden deberse a una infección viral previa o infección bacteriana (llamada gastroparesia postinfecciosa o dispepsia), diabetes y cirugía posgástrica.

La prueba de diagnóstico estándar para descartar la disfunción motora gástrica en GP es la gammagrafía de vaciado gástrico. Una prueba anormal requiere que más del 10% del contenido de una comida radiomarcada se retenga en el estómago después de 4 h. Existen estudios de diagnóstico adicionales disponibles, como las pruebas de aliento, recientemente aprobadas por la FDA en los EE. UU., y el análisis de la cápsula de movilidad inalámbrica

(Smartpill). Estos estudios se pueden realizar en el entorno ambulatorio y eliminar el riesgo exposición a la radiación.

Se desconoce la prevalencia exacta de GP en pacientes con EP, pero se informa un retraso en el vaciado en 70 a 100% de los pacientes, aunque no todos los pacientes son sintomáticos. La propia EP representa el 7,5% de los casos de GP y es una causa común de esta disfunción en todas las enfermedades neurológicas. La gastroparesia ha demostrado contribuir a las fluctuaciones en respuesta a la terapia con levodopa, utilizada para tratar la EP. Estas fluctuaciones pueden afectar la cantidad de concentraciones de levodopa biodisponibles que conducen a fluctuaciones en los síntomas motores o una respuesta inconsistente a los medicamentos. Por lo tanto, tratar el vaciado gástrico retrasado puede mejorar estas fluctuaciones y, por lo tanto, sus síntomas motores.

Síndrome de sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado

SIBO se asocia con un mayor número de bacterias en el intestino delgado. Con frecuencia, este crecimiento excesivo refleja las bacterias que se encuentran en el colon, que comúnmente se compone de bacterias anaerobias productoras de metano. Como estándar actual, el SIBO se diagnostica mediante aspiración yeyunal endoscópica mediante la identificación de > 105 unidades formadoras de colonias / ml de organismos o pruebas de aliento con identificación de bacterias productoras de hidrógeno o metano. Los síntomas asociados con SIBO incluyen no solo hinchazón, dolor abdominal, pérdida de peso, diarrea y ocasionalmente estreñimiento y distensión abdominal. La prevalencia exacta de SIBO en la población general

es desconocida y difiere según la herramienta de diagnóstico utilizada.

Tratamiento del estreñimiento

Se recomiendan con frecuencia modificaciones en el estilo de vida, como aumentar la ingesta de fibra, agua y actividad física. Estas modificaciones en el estilo de vida pueden ser beneficiosas en la población general, pero se desconoce si serán efectivas en pacientes con EP. Antes de seleccionar una opción de tratamiento, se deben evaluar y tratar las causas secundarias del estreñimiento.

Las causas secundarias más comunes del estreñimiento son la obstrucción mecánica, los trastornos endocrinos o metabólicos y los medicamentos como los narcóticos. Existen múltiples enfoques para tratar el estreñimiento en la EP, incluidos los medicamentos de venta libre (OTC) y los medicamentos recetados, como bisacodyl, leche de magnesia, lactulosa y productos de sen. Aunque hay múltiples medicamentos disponibles para tratar el estreñimiento, nuestra revisión se centrará solo en las terapias que se han estudiado en pacientes con EP y estreñimiento.

Laxantes a granel

Las opciones de primera línea para el tratamiento del estreñimiento en la población general son laxantes formadores de masa que están disponibles sin receta y contienen psyllium, policarbofilo, dextrina de trigo, metilcelulosa y fibra dietética soluble. Los suplementos de fibra funcionan aumentando la absorción de líquidos en el tracto gastrointestinal, lo que promueve el peristaltismo, aumenta el volumen de las heces, la suavidad y la presión intraluminal.

Laxantes osmóticos – PEG

El PEG laxante osmótico, también disponible como un producto OTC, conduce a la retención de agua en el colon, lo que aumenta la frecuencia de las heces. PEG se utiliza como agente de primera línea en el tratamiento del estreñimiento en la población general. PEG también se ha estudiado en pacientes con EP y estreñimiento.

Activador de canal de cloruro lubiprostone

Lubiprostone es un medicamento aprobado por la FDA para el tratamiento del estreñimiento crónico y el síndrome del intestino irritable (SII). Activa los canales de cloruro en la luz intestinal y aumenta la secreción de líquido intestinal, lo que mejora la motilidad. También se ha demostrado que mejora los síntomas de distensión abdominal, estreñimiento, dolor y esfuerzo. Lubiprostone también se ha utilizado en pacientes con EP y estreñimiento.

Agonista del péptido del receptor de guanilato ciclasa c – linaclotida

La **linaclotida** es otro medicamento aprobado por la FDA para el tratamiento del estreñimiento crónico y el SII con estreñimiento; sin embargo, no se ha estudiado en pacientes con EP. Este medicamento más nuevo promueve la generación de monofosfato de guanosina cíclico que secreta cloruro y bicarbonato en la luz intestinal, aumentando la secreción de líquido luminal y acelerando el tránsito intestinal. En dos ECA doble ciego combinados que evaluaron 1276 pacientes, linaclotida 145 o 290 mcg / día administrados durante 12 semanas resultaron en deposiciones espontáneas (SBM) más completas por semana en comparación con placebo. La diarrea fue el evento adverso más

común observado con el uso de linaclotida en comparación con el placebo (14.2 - 16.0% con linaclotida versus 4.7% con placebo). Aunque la linaclotida no se ha probado en la EP, ha demostrado ser **eficaz** en el tratamiento del estreñimiento y puede usarse en la EP si otras opciones no han tenido éxito. Además, la linaclotida también inhibe directamente el **dolor** al actuar sobre las fibras C en el colon y puede resultar beneficioso en pacientes con dolor abdominal.

Agonistas del receptor de serotonina 5-HT4 - mosaprida y prucaloprida

El tracto gastrointestinal alberga el 95% de la serotonina del cuerpo y la activación de estos receptores estimula el reflejo peristáltico, mejora las secreciones intestinales y reduce la hipersensibilidad visceral, todo lo cual puede ayudar a tratar el estreñimiento. Mosaprida y prucaloprida son ambos agonistas del receptor 5-HT4 utilizados para tratar el estreñimiento crónico; sin embargo, aún no están aprobados por la FDA. Mosapride está disponible en Asia y Sudamérica y la prucalopride está disponible en Canadá y Europa.

IBAT: elobixibat

Elobixibat es un nuevo medicamento novedoso utilizado para tratar el estreñimiento que funciona como un modulador del transportador ileal de sodio / ácido biliar (IBAT). Es un IBAT de absorción mínima que inhibe parcialmente el transportador ileal de ácidos biliares, lo que conduce a una mayor secreción de fluidos y motilidad por un mayor suministro de ácido biliar al colon.

Tratamiento de gastroparesia

En general, las opciones terapéuticas para GP son limitadas, y la falta de ensayos bien diseñados existentes también es evidente en la literatura sobre EP. En esta revisión, discutimos la evidencia actual que respalda el tratamiento de GP en la EP y cubriremos medicamentos aprobados por la FDA (solo uno), no aprobados, basados en prescripción, OTC y herbales que tratan el vaciado gástrico tardío en GP. La identificación de GP es importante en la EP, ya que puede provocar fluctuaciones en los niveles de levodopa y un retraso en los picos de levodopa. El tratamiento adecuado de GP puede ayudar a abordar los retrasos en la aparición de medicamentos utilizados para tratar los síntomas motores de la EP]. Como no existen tratamientos estándar completamente seguros y efectivos para tratar la GP en la EP, se deben tener en cuenta las consideraciones específicas del paciente.

Además, se deben examinar los riesgos, muchos de los cuales son neurológicos y sus beneficios. La primera consideración de manejo en pacientes con GP incluye recomendaciones dietéticas que pueden ayudar a reducir los síntomas y mejorar las deficiencias nutricionales. Estos incluyen comer comidas pequeñas y frecuentes, una dieta baja en fibra y grasa con predominantemente líquidos y suplementos de proteínas. Se debe considerar la identificación y corrección de deficiencias nutricionales, incluyendo zinc, hierro, selenio, ácido fólico, B12, vitamina C y vitaminas A, D, K y E. Para GP más severa, una dieta líquida, un tubo de alimentación yeyunal, electricidad gástrica estimulación, nutrición parenteral total u otros enfoques pueden ser necesarios.

Además de mejorar el retraso gástrico en la GP, el objetivo del manejo de la GP también

incluye el control de los síntomas que pueden seguir o no a la mejora del vaciado gástrico. De estos síntomas, las náuseas y los vómitos son los más debilitantes y se pueden usar varios antieméticos para tratar estos síntomas en pacientes con EP. Algunos antieméticos de uso común incluyen, entre otros, prometazina, clorpromazina, proclorperazina y metoclopramida. Este último medicamento puede precipitar el parkinsonismo agudo o empeorar la EP preexistente ya que es un antagonista del receptor de dopamina y atraviesa la barrera hematoencefálica y, por lo tanto, debe evitarse en pacientes con EP.

Bloqueadores dopaminérgicos periféricos: domperidona y metoclopramida

El bloqueo de los receptores periféricos de dopamina presentes en el tracto gastrointestinal superior en última instancia mejora la motilidad y acelera el vaciado gástrico, aliviando las náuseas, los vómitos y la distensión abdominal causados por GP. Los dos agentes más utilizados son la **metoclopramida y la domperidona**. Aunque la domperidona no está aprobada por la FDA y no está disponible en los Estados Unidos, está disponible como una receta en todo el mundo e incluso sin receta en muchos otros países. Una diferencia importante entre domperidona y metoclopramida (el único medicamento aprobado por la FDA para uso en GP en los EE. UU.) es que la metoclopramida atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica y tiene actividad dopaminérgica central. Dado que la EP empeora al bloquear la dopamina del SNC, **la metoclopramida está contraindicada en pacientes con EP.**

Macrólidos: azitromicina y eritromicina

La eritromicina y la azitromicina son antibióticos y agonistas de la **motilina** que aumentan

las contracciones antrales gástricas y han demostrado mejorar el vaciado gástrico en pacientes con gastroparesia. La eritromicina es el procinético más potente disponible y la azitromicina mejora la motilidad gástrica y del intestino delgado. Aunque la evidencia actual apoya uso de ambos medicamentos como procinéticos, no están aprobados por la FDA para el tratamiento de GP.

Además, la evidencia de su uso no se ha establecido en la EP. Existen diferencias entre la eritromicina y la azitromicina en la duración de la acción. La vida media de la azitromicina es de 68 a 72 h y se administra una vez al día, mientras que la vida media de la eritromicina es de 2 h y debe administrarse 4 veces al día. La eritromicina inhibe el CYP450-3A4 que puede causar interacciones farmacológicas, mientras que la azitromicina no afecta a esta enzima, lo que resulta en menos interacciones farmacológicas. Además, la taquifilaxia se ha demostrado con eritromicina debido a la regulación negativa del receptor de motilina. Existe controversia y creciente preocupación con el uso de azitromicina y eritromicina que conduce a arritmias cardíacas y muerte súbita cardíaca debido a los datos de estudios observacionales. Sin embargo, un metaanálisis reciente de ECA no mostró un mayor riesgo de mortalidad o eventos cardiovasculares asociados con azitromicina

Bloqueador H2 de histamina: nizatidina

Este bloqueador selectivo del receptor de histamina-2 inhibe la secreción de ácido gástrico y se cree que estimula la motilidad gástrica al inhibir de forma no competitiva la acetilcolinesterasa. Doi y sus colegas evaluaron 150 mg de nizatidina dos veces al día en un estudio abierto en 20 pacientes con EP administrados durante 3 meses y no encontraron diferencias

significativas en el vaciado gástrico en comparación con el valor basal.

Realizaron un análisis secundario que reveló que la nizatidina acortó el tiempo de vaciado gástrico en los 9 pacientes con vaciado gástrico retardado en comparación con sus valores basales ($p < 0,05$). Se notaron mejoras en los síntomas, aunque no se informó qué síntomas mejoraron. Además, la nizatidina fue bien tolerada y no se notaron efectos secundarios. La nizatidina también ha demostrado mejorar el vaciamiento gástrico en pacientes con dispepsia funcional [68], un trastorno gastrointestinal superior similar al GP. La nizatidina es de venta libre y podría ser una opción segura para tratar la GP.

Agonistas de grelina: TZP-101, TZP-102 y RM-131

La grelina es un aminoácido que se une al receptor del secretagogo de la hormona del crecimiento. Se produce en la mucosa gástrica y ejerce sus efectos procinéticos a través de la aceleración del vaciado gástrico en la GP. Los agonistas del receptor de grelina oral, TZP-101, TZP-102 y RM-131 han sido estudiados en pacientes con gastroparesia diabética. TZP-101 y RM-131 mejoraron el tiempo de vaciado gástrico y TZP-101 y TZP-102 mejoraron las puntuaciones mejoradas del índice de síntomas cardinales de gastroparesia. Sin embargo, falta evidencia de su eficacia en la EP.

Agonistas del receptor de serotonina 5-HT4

Existen múltiples agonistas del receptor 5-HT4 además del mosaprida y la prucaloprida mencionados anteriormente en esta categoría, utilizados principalmente para el tratamiento del estreñimiento. Estos otros agentes son naro-

pride, renzapride, celopride y velusetrag. Estos medicamentos no se han estudiado en pacientes con GP de la EP, pero se cree que pueden ayudar a los pacientes con GP debido a la evidencia previa de otros agonistas del receptor 5-HT4 similares (cisaprida y tegaserod) utilizados para tratar la GP en la EP. **La FDA eliminó estos medicamentos debido al riesgo de toxicidad cardíaca.**

Combinación de extractos de hierbas - STW5 / iberogast

STW5 / Iberogast es una combinación fija de nueve extractos herbales hidroetanólicos no disponibles en los EE. UU. pero disponibles sin receta en otros países. Aunque tiene un mecanismo de acción desconocido, se cree que aumenta las secreciones gástricas e intestinales, mejora el tránsito gastrointestinal y el estreñimiento.

Tratamiento del síndrome de sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado (SIBO)

El tratamiento de SIBO generalmente implica corregir las causas secundarias y reducir el contenido bacteriano intestinal, así como la producción de gas. Además de los antibióticos tradicionalmente utilizados para tratar el SIBO, otras opciones bajo investigación son los probióticos como se discute a continuación. El tratamiento de SIBO y GP puede mejorar los síntomas motores de la EP. Sin embargo, el tratamiento de SIBO es un desafío debido a la ausencia de ensayos clínicos bien diseñados en pacientes con o sin EP y SIBO. La falta de consenso sobre la definición exacta de SIBO y los criterios de diagnóstico específicos también complican su tratamiento.

Rifaximina

La rifaximina es un antibiótico de amplio espectro que cubre bacterias aerobias y anaerobias gram negativas y positivas; por lo tanto, es probable que sea efectivo en el tratamiento de SIBO. Se une a la ARN polimerasa dependiente de ADN bacteriano que inhibe la síntesis de ARN bacteriano. Tiene bajas tasas de resistencia y se absorbe mal, con menos del 0,4% absorbido del tracto gastrointestinal después de la administración oral; por lo tanto, se asocia con efectos adversos mínimos. Los ensayos clínicos controlados aleatorizados controlados con placebo de Fase III mostraron que un tratamiento de rifaximina de 2 semanas mostró alivio de los síntomas del SII, hinchazón, dolor abdominal y heces blandas / acuosas en pacientes con SII sin estreñimiento. Además, la rifaximina es el único antibiótico aprobado por la FDA para el tratamiento del SII diarrea predominante y el antibiótico más estudiado para el tratamiento de SIBO. Desafortunadamente, es muy costoso en comparación con otros antibióticos y, a menudo, no está cubierto por terceros pagadores. El uso de rifaximina para el tratamiento de SIBO en pacientes con EP se desconoce en este momento.

Probióticos y prebióticos

Los probióticos son bacterias y levaduras vivas que pueden ser beneficiosas para tratar el SIBO al repoblar el intestino delgado con flora normal e inhibir las bacterias anaerobias patógenas productoras de metano que causan síntomas de SIBO. Se ha demostrado que los probióticos mejoran las respuestas sensoriales y la señalización en el epitelio intestinal, la nutrición y el sistema inmunitario al disminuir las respuestas inflamatorias a nivel de la mucosa y, por lo tanto, mejorar la motilidad. Por lo gene-

ral, son bien tolerados con bajas tasas de efectos adversos. El uso de hebras de *Lactobacillus* conduce específicamente a la mejora de los síntomas en pacientes con SIBO.

Conclusión

Los síntomas y la disfunción gastrointestinal son altamente prevalentes en la EP y pueden preceder a los síntomas motores, causando una morbilidad significativa y un deterioro de la calidad de vida del paciente. Identificar y tratar el estreñimiento, GP y SIBO es crucial para el tratamiento de las deficiencias tanto motoras como no motoras de pacientes con EP. El tratamiento de SIBO y GP puede mejorar los síntomas motores de la EP. Debido a la evidencia limitada en la EP, los médicos deben conocer el mecanismo de acción, los efectos secundarios, las advertencias, las precauciones y las contraindicaciones con las opciones de trata-

miento disponibles actualmente. Se necesitan estudios futuros para ampliar el tratamiento de los síntomas gastrointestinales en pacientes con EP.

Opinión experta

Los trastornos de la motilidad del tracto gastrointestinal se encuentran con frecuencia en pacientes con EP y el tratamiento de los trastornos gastrointestinales subyacentes causados por la EP con diversos procinéticos y laxantes es fundamental para lograr mejoras en la función motora del paciente. Varios procinéticos y laxantes ahora están disponibles para proporcionar cierto alivio de la morbilidad gastrointestinal causada por la EP que conduce incluso a una mejor absorción incluso de los tratamientos de la EP.

Copyright © IntraMed, 1997-2020. www.intramed.net

