Dolor abdominal funcional en adultos y niños, intestino permeable e hipnoterapia

Functional abdominal pain in adults and children, leaky gut, and hypnotherapy

Max J. Schmulson^{1*} y Miguel Saps²

¹Laboratorio de Hígado, Páncreas y Motilidad (HIPAM)-Unidad de Investigación en Medicina Experimental, Facultad de Medicina-Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), Ciudad de México, México; ²Chief of Division of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, University of Miami-Miller School of Medicine, Miami, Florida

En este número del 2021 de NeuroGastroLATAM Reviews se publican cuatro artículos enfocados en el dolor abdominal funcional en adultos y niños, el intestino permeable (que ha cobrado mucha popularidad en los últimos años) y la hipnoterapia en trastornos de la interacción intestino-cerebro (TIIC).

El primer artículo de este número, por Falcon, se refiere a los trastornos por dolor abdominal funcional, como se denominan en niños, y su potencial sobreposición con la enfermedad celiaca en estos¹.

El segundo artículo, por Velarde-Ruiz y Tapia-Calderón², es una revisión sobre el síndrome de dolor abdominal mediado centralmente (SDAMC)³, uno de los nuevos trastornos introducidos en Roma IV y que antes se denominaba dolor abdominal funcional⁴. La justificación para este cambio en la

nomenclatura es que el origen del dolor es precisamente central y no es específico de ningún órgano, contrario a lo que antes se consideraba del dolor abdominal funcional como un trastorno de origen intestinal^{4,5}. Si bien, de acuerdo con los criterios de Roma IV según el reciente estudio epidemiológico de la Fundación de Roma, el SDAMC tiene una frecuencia global baja, de solo el 0.02% (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.01-0.03) según la encuesta en Internet y del 0.05% (IC 95%: 0.02-0.08) en la encuesta de hogares del mismo estudio⁶, es importante, ya que quizá es más frecuente en la consulta al gastroenterólogo y el servicio de urgencias⁷. Aquí vale la pena incluso mencionar que la mayor frecuencia de este trastorno en la encuesta de hogares es algo casi inesperado, ya que en general esta última mostró una frecuencia de TIIC de solo la mitad con respecto a la encuesta en Internet⁶. En el SDAMC, a

*Correspondence to:

*Max Schmulson-Wasserman

E-mail: maxjulio@prodigy.net.mx

NeuroGastroLatam Rev. 2021;5:62-67

Received: 10-09-2021

Accepted: 20-09-2021

DOI: 10.24875/NGL.M21000020

diferencia de los demás TIIC, el dolor no se relaciona con eventos fisiológicos como la alimentación o la evacuación, es constante, es descrito como muy severo y desproporcionado en relación con los hallazgos del examen físico, los pacientes niegan el efecto de los componentes psicológicos, y solicitan múltiples estudios diagnósticos en búsqueda de una explicación de organicidad, además de solicitar narcóticos para mejorar su dolor. Durante el examen físico, el paciente no presenta activación autonómica como taquicardia (presente en otras causas de dolor abdominal), tiene múltiples cicatrices quirúrgicas (probablemente en relación con cirugías innecesarias), cierra los ojos durante la palpación del abdomen (contrario a otros cuadros de dolor abdominal en los que los pacientes mantienen sus ojos abiertos en anticipación al dolor que pudiera ocasionar la palpación abdominal) y está presente el «signo del estetoscopio», en el cual la respuesta del paciente a la palpación con el estetoscopio es diferente a la palpación manual misma, indicando un componente de hipersensibilidad visceral³. Este artículo también aborda el síndrome de intestino narcótico o hiperalgesia inducida por opioides (SIN)², que si bien es causado por opioides, debido a que su origen es en el eje intestino-cerebro y se trata de un trastorno huérfano, Roma IV lo ha incluido dentro de esta categoría de trastornos de dolor gastrointestinal mediado centralmente⁸. Aquí es importante mencionar que estos pacientes empeoran su dolor con el aumento de la dosis de narcóticos en vez de mejorar. Esto se explica debido al reconocimiento de la bimodalidad (inhibitorio y excitatorio) del sistema de modulación opioide a nivel de los cuernos posteriores de la médula espinal, mediante dos receptores principales, el Go/Gi (que es inhibitorio) y el Gs (que es

excitatorio). Con esto, dosis bajas de opioides (1-10 nmol/l) activan preferencialmente los receptores excitatorios Gs y enmascaran los Gi/Go, produciendo hiperalgesia y por consiguiente dolor. En cambio, dosis altas de opioides ($> 1 \mu\text{M/l}$) producen activación inhibitoria y enmascaran los excitatorios Gs, produciendo analgesia. Sin embargo, con el uso crónico de opioides se sensibilizan y desenmascaran los receptores excitatorios y se produce tolerancia de los inhibitorios, lo cual hace que estos pacientes presenten hiperalgesia y dolor crónico. Es por ello que los pacientes tratan de aumentar la dosis de narcóticos presentando cada vez más dolor paradójico, en vez de mejorar⁹. Por otra parte, la mitad de los pacientes presentan alteraciones psicológicas, sin encontrar diferencias entre aquellos que cumplen o no criterios de Roma IV¹⁰. En el tratamiento del SDAMC se han intentado antiespasmódicos, pero los datos no son concluyentes y deben ser utilizados individualizando los casos¹¹. Así mismo, un estudio reciente comparó el efecto a corto plazo de sufentanilo vs. sufentanilo y lidocaína en spray durante la colonoscopia, para evaluar el efecto analgésico local, sin encontrar diferencias¹². La base del manejo de estos trastornos son los neuromoduladores, entre los cuales la duloxetina parece ser el más efectivo y la terapia combinada superior a la monoterapia¹⁰. Además, en el SIN se requieren protocolos de desintoxicación de los narcóticos acompañados de agentes de acción central, incluyendo antidepresivos, benzodiazepinas y clonidina para manejar el dolor, ansiedad, depresión y prevenir el síndrome de abstinencia. Adicionalmente, se requieren laxantes tales como el polietilenglicol y activadores de los canales de cloro, para el manejo del estreñimiento transitorio¹³; sin embargo, estos están fuera del

alcance de este Editorial³. En resumen, el manejo de estos pacientes es complejo, requiere una intervención multidisciplinaria, pero depende del autorreconocimiento del paciente de su trastorno y asumir una responsabilidad en su tratamiento, lo cual es difícil de lograr⁷.

Los criterios pediátricos para síndrome de intestino irritable (SII) de Roma IV recomiendan realizar investigaciones diagnósticas para descartar enfermedad celiaca en pacientes con presunto SII con diarrea (SII-D)¹⁴. Sin embargo, estas recomendaciones son fundamentalmente basadas en opinión de expertos, ya que hay un solo estudio que sugiere la importancia de las pruebas en este escenario. El estudio prospectivo conducido en casi 1,000 niños de Bari, Italia, publicado por Cristofori, et al. en 2014, mostró que la prevalencia de enfermedad celíaca (EC) entre niños con SII era cuatro veces más frecuente¹⁵. El hecho que se trate de un solo estudio pone en duda la posibilidad de generalizar los resultados. Subsecuentemente, se han publicado dos estudios al respecto. Un estudio conducido en 30 clínicas de gastroenterología pediátrica de Ancara, Turquía, publicado en 2015, encontró una diferencia en favor de EC en niños con SII (2.2%) comparado con la prevalencia esperada en la población general (0.47%), que casi alcanzó el límite de significancia ($p = 0.053$)¹⁶. Sin embargo, un estudio realizado en un hospital de Miami, EE.UU., justamente por la Dra. Falcon, la autora del artículo de referencia, encontró que la prevalencia de EC entre niños con dolor abdominal funcional (0.5%), incluyendo SII (ningún caso entre 84 niños estudiados), era similar a la esperada en la comunidad¹⁷. Los datos contradictorios derivados de los diferentes estudios urgen la realización de estudios internacionales

prospectivos debidamente controlados. Otro aspecto contradictorio del estudio de EC en niños con dolor abdominal funcional es el seguimiento de los niños con EC luego de instaurada la dieta libre de gluten. A este respecto, los estudios son también contradictorios, aunque un estudio reciente de Italia proporcionó más claridad al respecto. Dos estudios conducidos por Saps, et al. no mostraron un aumento de dolor abdominal funcional (comparado con controles hermanos sanos y controles no familiares) un año luego de establecida la dieta libre de gluten^{18,19}; mientras que un estudio subsecuente de Italia²⁰ sí encontró una diferencia significativa (7.2 vs. 3.2%, $p < 0.05$) en la prevalencia de SII comparado con los hermanos. Es de notar que en el segundo estudio de Saps, que era internacional e incluía pacientes de EE.UU. e Italia, se comparó pacientes con EC, hermanos sanos con dolor abdominal funcional (total 52 sujetos) en general (incluyendo SII, 10)¹⁹, y en el estudio de Cristofori (total 73 sujetos con dolor abdominal funcional, SII, 42) se encontró que el único tipo de dolor abdominal funcional con diferencia significativa era SII²⁰. Nuevamente, se requieren estudios para aclarar si la diferencia en resultados entre los estudios de Saps, et al. y Cristofori, et al. se deben al tamaño de la muestra o la presencia de pacientes exclusivamente italianos en el último estudio.

Seguidamente, Bustos-Fernández y Hanna-Jairala se refieren a las evidencias sobre la hipnoterapia en TIIC, lo cual es un buen complemento para el manejo de los trastornos mencionados anteriormente²¹. Esta se basa en el hecho de que las sensaciones benignas provenientes del intestino inducen procesos cognitivos o afectivos maladaptativos que amplifican la percepción de los síntomas²². La

hipnoterapia hace parte de las terapias «cognitivas», que se basan en el postulado de que los trastornos mentales y emocionales son una consecuencia de la forma como se piensa en relación a ellos y durante el proceso de tratamiento se busca que el paciente entienda esta interpretación y pueda modificar su conducta ante estos trastornos²³.

En cuanto a los protocolos para realizar hipnoterapia dirigida al intestino, se pueden realizar mediante llamadas telefónicas, Internet, terapia individualizada o de grupo²⁴. La hipnoterapia dirigida al intestino, como se la conoce, como parte del tratamiento multidisciplinario de pacientes con TIIC es significativamente superior al tratamiento estándar²⁵. Además, no parece haber diferencias en la efectividad entre la hipnoterapia de grupo y la individualizada, al menos en pacientes adultos con SII²⁶. En cuanto al mecanismo de acción de la hipnoterapia dirigida al intestino, en SII, esta no parece tener efectos a largo plazo sobre la motilidad gastrointestinal²⁷, sin embargo parece mejorar los componentes sensitivos y motores de la respuesta gastrocólica²⁸. Por ejemplo, en niños y adolescentes con dolor abdominal crónico, un estudio comparó la hipnoterapia dirigida al intestino vs. hipnoterapia estándar en casa. El abandono del tratamiento fue mayor en aquellos con mayor intensidad del dolor, mientras que la efectividad fue superior con la estándar²⁹. Otro estudio con hipnoterapia en casa para niños con dolor abdominal funcional o SII incluyó cinco sesiones a la semana por más de tres meses utilizando un CD o seis sesiones a la semana con un terapeuta, demostrando que no hubo inferioridad con el CD³⁰. Si bien la hipnoterapia es una herramienta valiosa en el manejo de los pacientes con TIIC, la limitante principal en Latinoamérica es la falta de terapeutas entrenados para esta.

Por último, Amieva-Balmori se refiere a la permeabilidad intestinal en el SII³¹. Este es un tema muy controvertido, porque si bien es un mecanismo fisiopatológico subyacente que ha sido estudiado en este TIIC, el *leaky gut*, como se conoce en inglés, se encuentra contaminado con literatura popular sobre su potencial causa de «mortalidad» y «gravedad» en estos pacientes. La permeabilidad intestinal en SII se ha relacionado con disbiosis, el remodelamiento epitelial y neuronal, y la activación inmunitaria. Estos factores pueden incrementar la actividad proteolítica, la composición de ácidos biliares, la sensibilidad visceral y el tránsito intestinal, todos ellos factores que contribuyen a los síntomas del SII³². De hecho, se ha reportado una alteración significativa entre la permeabilidad intestinal y la conectividad funcional y anatómica del cerebro en pacientes con SII, lo cual probablemente se relaciona con el paso de bacterias intestinales³³. En su revisión, Amieva-Balmori describe la barrera epitelial, así como el complejo de unión apical de las células epiteliales intestinales, con excelentes esquemas de ilustración³¹. Un aspecto interesante es la descripción de los aditivos aplicados a alimentos como emulsificantes que alteran la capa de moco y otros agentes como conservadores, texturizantes, agentes tensoactivos y fosfatos, espesantes y aglomerantes, que afectan la microbiota alterando la primera línea de defensa de la barrera epitelial, produciendo así un microambiente proinflamatorio propicio para el incremento en la permeabilidad intestinal³¹. En cuanto al tratamiento para esta permeabilidad aumentada, se han intentado múltiples posibilidades como la glutamina, vitamina D y probióticos, sin embargo las evidencias no son conclusivas y en su mayoría basadas en estudios *in vitro*³⁴. Por ejemplo, entre los últimos, se han intentado *Escherichia coli* Nissle

1917³⁵, *Lactobacillus rhamnosus* GG³⁶ o *Lactobacillus casei* LC01, pero otra vez, la mayoría de las evidencias son de estudios *in vitro*. Además de lo anterior, Amieva-Balmori describe las técnicas para evaluar la permeabilidad intestinal en la clínica³¹, entre las cuales quizá la aplicación de fluoresceína intravenosa y la observación de su extravasación mediante endomicroscopia confocal por láser es una de las más novedosas y al alcance clínico en el SII^{37,38}. Por ejemplo, ha sido utilizada para evaluar alergias no convencionales en SII, las cuales se han observado hasta en el 50% de los pacientes con disrupción inmediata de la barrera intestinal a la exposición de los antígenos con incremento en la expresión de claudina 2 y ocludina. Así mismo, incremento en la desgranulación de eosinófilos, indicando alergias atípicas a alimentos³⁸. En contraste, la endomicroscopia confocal no ha demostrado daño de la barrera epitelial en el rectosigmoide de pacientes con SII-D, pero la microscopia de electrones sí ha demostrado daño estructural en el espacio intercelular apical, confirmando una alteración en la integridad de la mucosa a este nivel³⁹.

Para concluir, hay que reiterar el hecho de que el aumento de la permeabilidad intestinal es un mecanismo fisiopatológico subyacente del SII y no un diagnóstico. Hasta el momento, las pruebas para determinarlo en la clínica son muy limitadas, y los tratamientos han sido evaluados *in vitro* pero sin evidencias sólidas que apoyen su efectividad sobre los síntomas del SII. A los pacientes que nos consultan porque han sido diagnosticados con *leaky gut* nos corresponde tranquilizarlos, explicarles que esto se trata de un mecanismo subyacente, y que su real significado clínico es aún poco conocido.

BIBLIOGRAFÍA

- Falcon AC. Celiac disease and functional abdominal pain disorders: Are they the same? A literature review. *Neurogastro Latam Rev.* 2021;5(2):68-77.
- Velarde-Ruiz Velasco JA, Tapia-Calderón DK. Síndrome de dolor abdominal mediado centralmente. *Neurogastro Latam Rev.* 2021;5(2):77-86.
- Keefer L, Drossman DA, Guthrie E, Simrén M, Tillisch K, Olden K, et al. Centrally mediated disorders of gastrointestinal pain. *Gastroenterology.* 2016 Feb 19;S0016-5085(16)00225-0. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.034. Online ahead of print.
- Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. *Gastroenterology.* 2006;130:1480-91.
- Mearin F, Lacy BE, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simren M, et al. Bowel disorders. 2016 Feb 18;S0016-5085(16)00222-5. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.031. Online ahead of print.
- Sperber AD, Bangdiwala SI, Drossman DA, Ghoshal UC, Simren M, Tack J, et al. Worldwide prevalence and burden of functional gastrointestinal disorders, results of Rome Foundation Global Study. *Gastroenterology.* 2021;160(1):99-114.e3.
- Robertson AR. What becomes of the frequent hospital attenders with centrally mediated gastrointestinal pain syndrome? *Visc Med.* 2020;36:312-7.
- Schmulson MJ, Drossman DA. What is new in Rome IV. *J Neurogastroenterol Motil.* 2017;23:151-63.
- Grunkemeier DM, Cassara JE, Dalton CB, Drossman DA. The narcotic bowel syndrome: clinical features, pathophysiology, and management. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5:1126-39; quiz 1121-2.
- Kilgallon E, Vasant DH, Green D, Shields PL, Hamdy S, Lal S, et al. Chronic continuous abdominal pain: evaluation of diagnostic features, iatrogenesis and drug treatments in a cohort of 103 patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;49:1282-92.
- Brenner DM, Lacy BE. Antispasmodics for chronic abdominal pain: Analysis of North American treatment options. *Am J Gastroenterol.* 2021;116:1587-600.
- Yang H, Chen H, Hu B. Evaluation of the short-term efficacy of local analgesic (lidocaine) and opioid analgesic (sufentanil) on patients with centrally mediated abdominal pain syndrome: a randomized controlled trial. *Therap Adv Gastroenterol.* 2021;14:17562848211021783.
- Drossman D, Szigethy E. The narcotic bowel syndrome: a recent update. *Am J Gastroenterol Suppl.* 2014;2:22-30.
- Hyams JS, Di Lorenzo C, Saps M, et al. Functional disorders: Children and adolescents. *Gastroenterology.* 2016 Feb 15;S0016-5085(16)00181-5. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.015. Online ahead of print.
- Cristofori F, Fontana C, Magista A, Capriati T, Indrio F, Castellana S, et al. Increased prevalence of celiac disease among pediatric patients with irritable bowel syndrome: a 6-year prospective cohort study. *JAMA Pediatr.* 2014;168:555-60.
- Kansu A, Kuloglu Z, Demir A, Yaman A, Turkish Celiac Study Group. Yield of coeliac screening in abdominal pain-associated functional gastrointestinal system disorders. *J Paediatr Child Health.* 2015;51:1066-70.
- Falcon AC, Fifi AC, Valdes LF, Jaquez J, Mariaud C, Saps M. Is celiac disease testing necessary in functional abdominal disorders? A study in predominantly Latino children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2021;72:542-5.
- Saps M, Adams P, Bonilla S, Nichols-Vinueza D. Abdominal pain and functional gastrointestinal disorders in children with celiac disease. *J Pediatr.* 2013;162:505-9.
- Saps M, Sansotta N, Bingham S, Magazzu G, Grosso C, Romano S, et al. Abdominal pain-associated functional gastrointestinal disorder prevalence in children and adolescents with celiac disease on gluten-free diet: A Multinational study. *J Pediatr.* 2017;182:150-4.
- Cristofori F, Tripaldi M, Lorusso G, Indrio F, Rutigliano V, Piscitelli D, et al. Functional abdominal pain disorders and constipation in children on gluten-free diet. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020 Sep 3;S1542-3565(20)31229-5. doi: 10.1016/j.cgh.2020.09.001. Online ahead of print.

21. Bustos Fernández LM, Hanna-Jairala I. Hipnoterapia en trastornos de la interacción intestino cerebro: ¿cuáles son las evidencias? *Neurogastro Latam Rev.* 2021;5(2):87-98.
22. Chey WD, Keefer L, Whelan K, Gibson PR. Behavioral and diet therapies in integrated care for patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2021;160:47-62.
23. Rodríguez Biglieri R, Vetere G. Manual de terapia cognitiva-conductual de los trastornos de ansiedad. Buenos Aires: Polemos; 2011.
24. Palsson OS, Ballou S. Hypnosis and cognitive behavioral therapies for the management of gastrointestinal disorders. *Curr Gastroenterol Rep.* 2020;22:31.
25. Basnayake C, Kamm MA, Stanley A, Wilson-O'Brien A, Burrell K, Lees-Trinca J, et al. Standard gastroenterologist versus multidisciplinary treatment for functional gastrointestinal disorders (MANTRA): an open-label, single-centre, randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5:890-9.
26. Flik CE, Laan W, Zuithoff NPA, van Rood YR, Smout AJPM, Weusten BLAM, et al. Efficacy of individual and group hypnotherapy in irritable bowel syndrome (IMAGINE): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019;4:20-31.
27. Lindfors P, Tornblom H, Sadik R, Abrahamsson H, Simrén M. Effects on gastrointestinal transit and antroduodenal manometry after gut-directed hypnotherapy in irritable bowel syndrome (IBS). *Scand J Gastroenterol.* 2012;47:1480-7.
28. Simren M, Ringstrom G, Bjornsson ES, Abrahamsson H. Treatment with hypnotherapy reduces the sensory and motor component of the gastrocolonic response in irritable bowel syndrome. *Psychosom Med.* 2004; 66:233-8.
29. Gulewitsch MD, Schlarb AA. Comparison of gut-directed hypnotherapy and unspecific hypnotherapy as self-help format in children and adolescents with functional abdominal pain or irritable bowel syndrome: a randomized pilot study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2017;29:1351-60.
30. Rutten J, Vlieger AM, Frankenhuis C, George EK, Groeneweg M, Norbruis OF, et al. Home-based hypnotherapy self-exercises vs individual hypnotherapy with a therapist for treatment of pediatric irritable bowel syndrome, functional abdominal pain, or functional abdominal pain syndrome: A randomized clinical trial. *JAMA Pediatr.* 2017;171:470-7.
31. Amieva-Balmori M. Intestino permeable: síndrome de intestino irritable: enfoque terapéutico. *Neurogastro Latam Rev.* 2021;5(2):99-110.
32. Berumen A, Edwinston AL, Grover M. Post-infection irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Clin North Am.* 2021;50:445-61.
33. Witt ST, Bednarska O, Keita AV, Icenhour A, Jones MP, Elsenbruch S, et al. Interactions between gut permeability and brain structure and function in health and irritable bowel syndrome. *Neuroimage Clin.* 2019;21:101602.
34. Li M, Oshima T, Ito C, Yamada M, Tomita T, Fukui H, et al. Glutamine blocks interleukin-13-induced intestinal epithelial barrier dysfunction. *Digestion.* 2021;102:170-9.
35. Barbaro MR, Fuschi D, Cremon C, Carapelle M, Dino P, Marcellini MM, et al. Escherichia coli Nissle 1917 restores epithelial permeability alterations induced by irritable bowel syndrome mediators. *Neurogastroenterol Motil.* 2018:e13388.
36. Han X, Lee A, Huang S, Gao J, Spence JR, Owyang C. Lactobacillus rhamnosus GG prevents epithelial barrier dysfunction induced by interferon-gamma and fecal supernatants from irritable bowel syndrome patients in human intestinal enteroids and colonoids. *Gut Microbes.* 2019;10:59-76.
37. Fritscher-Ravens A, Schuppan D, Ellrichmann M, Schoch S, Röcken C, Brasch J, et al. Confocal endomicroscopy shows food-associated changes in the intestinal mucosa of patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2014;147:1012-20.e4.
38. Fritscher-Ravens A, Pflaum T, Mosinger M, Ruchay Z, Röcken C, Milla P, et al. Many patients with irritable bowel syndrome have atypical food allergies not associated with immunoglobulin E. *Gastroenterology* 2019;157:109-18 e5.
39. Zhao DY, Qi QQ, Long X, Li X, Chen FX, Yu YB, et al. Ultrastructure of intestinal mucosa in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Physiol Int.* 2019;106:225-35.