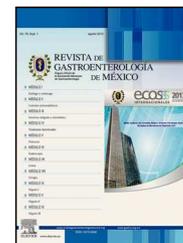


REVISTA DE
GASTROENTEROLOGÍA
DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



TRASTORNOS FUNCIONALES

Síndrome de Intestino Irritable (SII) en la DDW 2013

Irritable Bowel Syndrome (IBS) in the 2013 DDW

M. Schmulson

Profesor Titular de Medicina. Laboratorio de Hígado, Páncreas y Motilidad (HIPAM), Departamento de Medicina Experimental, Facultad de Medicina-Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM).

Recibido el 30 de mayo de 2013; aceptado el 5 de junio de 2013

En el presente artículo revisaremos los trabajos más relevantes sobre el SII presentados durante la DDW 2013.

Aspectos epidemiológicos y HRQOL

Los criterios de Roma III reconocen al SII-E y al estreñimiento funcional (EF) como 2 entidades diferentes. Sin embargo, algunas evidencias sugieren que los 2 trastornos no pueden ser discriminados. En este sentido un estudio en más de 3,260 sujetos en Australia, determinó que los 2 trastornos parecen ser muy diferentes. Los sujetos con SII-E consultaron más frecuentemente y presentaron menor calidad de vida (HRQOL) en función mental. En contraste, el EF comenzó a menor edad y los sujetos con este diagnóstico reportaron caminar menos tiempo durante las 2 semanas previas¹. Por otra parte se desconoce el impacto sobre la HRQOL en cuanto a la presencia de dolor abdominal al menos 2 a 3 días al mes de acuerdo con los actuales criterios de Roma III. Los mismos investigadores determinaron que este punto de corte no refleja el impacto sobre la HRQOL de los diagnósticos basados en dicho criterio, en contraste con la presencia de dolor abdominal presente más de una vez a la semana².

En un estudio llevado a cabo en Puebla, determinamos que el SII es altamente prevalente en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) y en estas mujeres, el SII-D es más común que el SII-E. Además, si bien la fibromialgia (FM) fue el único factor de riesgo para la presencia de SII en LES, las pacientes con LES+SII reportaron menor HRQOL que aquellas con LES sin SII³.

SII-post infeccioso (SII-PI) y mediadores fisiopatológicos

El SII-PI sigue siendo objeto de estudio. Una serie de 746 sujetos estudiados en Suecia con colonoscopia y biopsias, determinó que el 2.15% presentó espiroquetosis intestinal. El 37% de ellos presentó síntomas de SII (ninguno SII-E). Es preciso establecer si la espiroqueta es un factor de riesgo para el desarrollo de SII⁴. Otro estudio en Italia que siguió una cohorte de alumnos y maestros infectados con *Salmonella* por una salsa de atún contaminada en Bologna en 1994, concluyó que dicha infección fue factor de riesgo para SII, 16 años más tarde. Interesantemente, la infección en niños

Autor para correspondencia: Laboratorio de Hígado, Páncreas y Motilidad (HIPAM)- Departamento de Medicina Experimental, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM). Hospital General de México. Dr. Balmis #148. Col. Doctores C.P. 06726 México D.F. México. Teléfono: (01) 5623 2673 Fax: (01) 5623 2669. Correo electrónico: maxjulio@prodigy.net.mx (M. Schmulson)

0375-0906/\$ - see front matter © 2013 Publicado por Masson Doyma México S.A. en nombre de Asociación Mexicana de Gastroenterología.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.rgmx.2013.06.037>

pero no en adultos se asoció con SII-PI sugiriendo que las gastroenteritis infecciosas son un factor de riesgo para SII cuando ocurren temprano en la vida⁵. Este dato requiere ser estudiado y estaría en contra de la teoría de la higiene.

Un estudio nuestro realizado en pacientes que consultaron al Servicio de Coloproctología del Hospital General de México y que valió una presentación oral en la Sesión de Fisiopatología del SII, mostró que los linfocitos T-periféricos cultivados con LPS de *E. coli* no disminuyen la expresión del marcador de reclutamiento intestinal (CCR5) a diferencia de los controles, sugiriendo que los primeros tienen un defecto en la maduración de los mismos. Además, en SII los linfocitos se encuentran activados (disminuye la expresión de CD28) así como un menor porcentaje de células con este fenotipo. Esto sugiere una predisposición del sistema inmune innato (TLR) a activarse en presencia de infecciones bacterianas o disbiosis. Sólo la IL-8 se encontró disminuida en SII vs. controles⁶. En otro estudio en México en pacientes con SII tratados con bromuro de pinaverio+simeticona vs. placebo, la mejoría del dolor abdominal fue significativa independientemente del genotipo de IL-8. Sin embargo, el mayor efecto de tamaño se encontró en los pacientes con la variante GG, es decir en ellos no hubo efecto del placebo, como si se tratara de una forma de SII con componente inflamatorio en quienes el placebo no produce una respuesta terapéutica⁷. Este estudio provee un hallazgo importante sobre la respuesta al placebo en SII.

FODMAPs-sensibilidad visceral

La dieta baja en FODMAPs ha mostrado disminuir los síntomas del SII. Sin embargo, el efecto por el cual estos azúcares fermentables desencadenan síntomas de SII, no es muy claro. Un estudio en ratas Wistar aleatorizadas a dieta sin vs. alta en FODMAPs (10%) vs. dieta regular, mostró que la alta desencadena disminución en clostridios, peptoestreptococos y lactobacilos con aumento en erisipelotrichaceas y lachnospiraceas, acompañados de inflamación en la mucosa intestinal, aumento de la permeabilidad e hipersensibilidad visceral. La dieta baja en FODMAPs normalizó la sensibilidad visceral⁸.

Por otra parte, los eventos adversos tempranos de la vida (EAL) se han considerado factores de riesgo para el desarrollo de SII pero no se conoce cómo estos factores alteran los circuitos cerebrales relacionados. Por medio de RM funcional, se ha mostrado que los EAL se relacionaron con las redes de conectividad intrínseca (ICN) de la corteza frontoparietal izquierda-*striatum* (relacionados con funciones somatosensoriales y cognitivas), principalmente en hombres; correlación negativa de ICN de la corteza parieto-frontal derecha (relacionada con emociones y el dolor)-putamen derecho en las mujeres. En SII se encontró una correlación positiva entre ICN parietal izquierda-lóbulo superior parietal derecho y correlación negativa del frontoparietal derecho-giro precentral. Estos datos sugieren un aumento en la sensibilidad a las emociones y el dolor abdominal en las mujeres con SII en relación con disrupción en la INC, que se incrementa en el contexto de EAL⁹.

Ácidos biliares

Un estudio formuló la hipótesis de que los ácidos biliares (AB) secretados fecales están incrementados en SII-D y disminuidos en SII-E, lo cual fue confirmado. En SII-D predominaron el quenodesoxicólico y desoxicólico, mientras que en SII-E el litocólico (no secretor). Estos datos sugieren que se requiere evaluar individualmente los AB primarios y secundarios en vez de la cantidad total para identificar cambios de los mismos en SII¹⁰. Por otra parte, es posible que la asociación de la recaptación de serotonina (5HTTLPR) con los cambios del hábito intestinal en SII sean mediados por un recambio en la secreción de AB¹¹.

Biomarcadores

Hasta el momento no existe un biomarcador en el diagnóstico del SII. Un estudio pequeño en pacientes con SII, colitis ulcerativa (CUCI) y controles sanos llevado a cabo en Italia, concluye que el número total de inmunocitos y células cebadas, así como la expresión génica de TLR-4, mRNA INF- γ , presentan buena sensibilidad para diferenciar SII de CUCI y controles sanos¹².

Nuevos tratamientos

El linaclotide, un agonista de la guanilato ciclasa, ha sido recientemente aprobado para el tratamiento del SII-E en los Estados Unidos. Un análisis *post hoc* evaluó si la eficacia a las 4 semanas de tratamiento puede predecir la respuesta a las 12 semanas para determinar si la falta de efectividad en el periodo inicial podría ser la pauta para suspender o continuar el tratamiento. Se estableció que entre 36% y 39% de aquellos pacientes que no respondieron a las 4 semanas mejoraron a las 12 semanas, por lo cual hay que dar un mayor tiempo de espera¹³.

El idobutant, un antagonista selectivo de receptores 2 (NK2) se estudió para determinar la dosis adecuada, comparando 1, 3 y 10 mg vs. placebo/al día, en pacientes con SII-D por Roma III. No se encontraron diferencias entre SII-D vs. placebo, sin embargo se encontró una clara respuesta dosis-dependiente con 10 mg en la mejoría satisfactoria del malestar y dolor abdominal en las mujeres con SII-D¹⁴. Estos hallazgos indican que en estudios clínicos de SII se deben determinar subgrupos de pacientes en los cuales un medicamento sea efectivo.

Por otra parte, se ha mostrado en el pasado una disminución intestinal de la sintetasa de glutamina en el SII-D, pero se desconoce el efecto de la suplementación de ésta sobre los síntomas y la permeabilidad intestinal. Un estudio que evaluó 10 g 3 veces al día durante 8 semanas en pacientes con SII-D, demostró efectividad sobre el dolor/distensión abdominal, lo cual se correlacionó con la mejoría en la permeabilidad y la expresión de claudina-1¹⁵.

Finalmente la ebastina, un antagonista de los receptores H1, mejoró los síntomas globales del SII, dolor abdominal y HRQOL sin cambios de la sensibilidad visceral. Este dato explica la razón por la que el ketotifeno puede mejorar los síntomas del SII y disminuir la liberación de los mediadores de mastocitos sin modificar la sensibilidad visceral¹⁶.

Financiación

Este artículo fue financiado en parte por el fondo PAPIIT IN210010 del Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica, DGAPA-de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM).

Conflicto de intereses

Max Schmulson ha recibido fondos de investigación de Nestlé Ltd. y Nycomed/Takeda. Pertenece al Consejo Consultivo de Alfa Wasserman y ha sido consultante para Almirall, Janssen y Nestlé Ltd. y ponente para Alfa Wasserman, Janssen y Takeda México.

Bibliografía

- Koloski NA, Jones MP, Young M, et al. ROME III functional constipation (FC) and irritable bowel syndrome - constipation predominant (IBS-C) - truly distinct disorders or one disease spectrum? *Gastroenterology* 2013;144(Suppl. 1):S-917-8.
- Koloski NA, Jones MP, Young M, et al. Are current ROME III thresholds for irritable bowel syndrome (IBS) symptoms clinically relevant? A population-based study. *Gastroenterology* 2013;144(Suppl. 1):S-915-6.
- García-Carrasco, Mendoza-Pinto C, Lopez-Colombo A, et al. The impact of irritable bowel syndrome (IBS) on health related quality of life in systemic lupus erythematosus (SLE). *Gastroenterology* 2013;144(Suppl. 1):S-756.
- Walker MM, Talley NJ, Jones MP, et al. Spirochaetosis is associated with symptoms of irritable bowel syndrome (IBS) in a general population (the Popcol Study). *Gastroenterology* 2013;144(Suppl. 1):S-727.
- Cremon C, Pallotti F, Morselli-Labate AM, et al. Acute salmonella gastroenteritis occurring early in life but not in adulthood is a risk factor for post-infectious irritable bowel syndrome (PI-IBS) in the long term. *Gastroenterology* 2013;144(Suppl. 1):S-724.
- Rodríguez-Fandiño OA, Hernández-Ruiz J, Bandeh Moghaddam H, et al. PAMPs stimulation of peripheral blood mononuclear cells, induce an intestinal recruiting, homing and activation profile in patients with IBS. *Gastroenterology* 2013;144(Suppl. 1):S-150.
- Schmulson MJ, Vargas J-A, Queipo G, et al. Pinaverium bromide plus symeticone interacts with the IL-8 +396 GG variant in the improvement of abdominal pain in IBS. A report from the Mexican IBS Study Group. *Gastroenterology* 2013;144:(Suppl. 1):S-536.
- Zhou S-Y, Leelasinjaroen P, Wu X, et al. FODMAP diet modulates visceral nociception by changing gut microbiota and intestinal inflammation. *Gastroenterology* 2013;144:(Suppl. 1):Page S-38.
- Gupta A, Kilpatrick LA, Braun A, et al. Early adverse life events: influence on resting state connectivity in somatosensory, cognitive and pain regions in male and female patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2013;144:(Suppl. 1):S-150-1.
- Shin A, Camilleri M, Busciglio IA, et al. Assessment of bowel symptoms, colonic transit, and the relationship to fecal bile acid (BA) excretion in health and irritable bowel syndrome (IBS). *Gastroenterology* 2013;144:(Suppl. 1):S-915.
- Shin A, Camilleri M, Busciglio IA, et al. Candidate gene association with bowel function, colonic transit and permeability and fecal bile acids in health and irritable bowel syndrome (IBS). *Gastroenterology* 2013;144:(Suppl. 1):S-122.
- Cremon C, Zecchi L, Barbaro RM, et al. Mucosal immune biomarkers in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2013;144:(Suppl. 1):S-150.
- Chey WD, Lavins BJ, Shiff SJ, et al. Determining the minimum duration for initial treatment with linaclotide in IBS-C patients: results from pooled phase 3 trials. *Gastroenterology* 2013;144:(Suppl. 1):S-537-8.
- Tack JF, Dochev YS, Bochenek A, et al. Efficacy of ibodutant, a selective antagonist of neurokinin 2 receptors, in irritable bowel syndrome with diarrhea (IBS-D): the results of a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group phase II study (the IRIS-2). *Gastroenterology* 2013;144:(Suppl. 1):S-565-6.
- Basra S, Verne GN, Zhou Q. Randomized placebo-controlled trial of glutamine for the treatment of diarrhea-predominant IBS. *Gastroenterology* 2013;144:(Suppl. 1):S-160.
- van Wanrooij S, Wouters MM, Van Oudenhove L, et al. Effect of the H1-receptor antagonist ebastin on visceral perception and clinical symptoms in IBS. *Gastroenterology* 2013;144:(Suppl. 1):S-160.