



REVISTA DE  
GASTROENTEROLOGÍA  
DE MÉXICO

www.elsevier.es



## ■ Trastornos funcionales

# Síndrome de intestino irritable (SII) 2011: aspectos fisiopatológicos y terapéuticos

Max J. 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). Hospital General de México.

## ■ Aspectos fisiopatológicos

La susceptibilidad genética para el SII se ha estudiado en la cohorte más grande evaluada hasta el momento (655 sujetos). El SII-D se relacionó con genes del TLR9 y la presencia de genes vinculados con la enfermedad de Crohn se asociaron con alteraciones del tránsito colónico. Estos hallazgos sugieren que variaciones genéticas relacionadas con la función inmunitaria contribuyen al desarrollo del SII.<sup>1</sup> Se ha informado además que los pacientes con SII-D tienen un aumento de la actividad de la serinproteasa fecal que puede inducir hipersensibilidad visceral al activar al receptor PAR-2 en neuronas mientéricas. Un estudio de Nottingham mostró que se originan del páncreas y no de mastocitos y se vinculan con ansiedad que puede incrementar el tránsito y reducir la degradación por bacterias colónicas.<sup>2</sup> Por otra parte se considera que el SII-PI es más frecuente en el hemisferio norte, lo que sugiere que las infecciones gastrointestinales en la infancia pueden proteger contra el desarrollo de este trastorno (teoría de la higiene). Para esto, el autor realizó un estudio con toma de biopsias de recto en controles sanos del Hospital General de México que crecieron en áreas urbanas o rurales y se compararon con sujetos de la Gran Bretaña (urbanos); así se reconoció que los mexicanos tienen mayor número de linfocitos

intraepiteliales y menor número de mastocitos, lo que puede explicar estas diferencias.<sup>3</sup> La sobrepoblación bacteriana (SIBO) es todavía un factor controversial en SII, ya que se ha determinado mediante pruebas de aliento que no son adecuadas. Por lo anterior, un estudio determinó la presencia de SIBO (bacterias colónicas:  $> 10^3$  ufc) mediante cultivo de la segunda porción del duodeno y encontró una positividad del 57.1% contra 10.7% en controles ( $p < 0.0001$ ). En el análisis de regresión múltiple, sólo el SII se vinculó con SIBO.<sup>4</sup>

## ■ Aspectos terapéuticos

Existe mucha actividad en la investigación en esta área. La **Tabla 1** muestra las opciones estudiadas, las cuales se han clasificado en tratamientos viejos con nueva indicación para el SII y tratamiento nuevos.<sup>5-11</sup> Hay que anotar que debido a los buenos resultados de la plecanatida (análogo de la uroguanilina, una hormona natriurética que regula el transporte de líquidos y electrolitos en el tracto gastrointestinal) en pacientes con estreñimiento crónico, se iniciarán estudios de fase II en SII-E.<sup>12</sup> Por último, la evolución natural de sujetos con TFGI a lo largo de 20 años se evaluó en el condado de Olmsted-Minnesota y se determinó que el 89% presentaba criterios de Roma III para algún trastorno y 25% para trastornos intestinales.<sup>13</sup>

**Correspondencia:** Dr. Balmis No. 148. Col. Doctores, C.P.06726. México D.F. Tel.: 52 55 5623 2673. Fax: 52 55 5623 2669. **Correo electrónico:** maxjulio@prodigy.net.mx

■ **Tabla 1.** Opciones terapéuticas para el síndrome de intestino irritable

| Autor  | País          | Criterios diagnósticos     | Sujetos (N) | Tratamiento  | Tipo de estudio                 | Resultados  |
|--|---------------|----------------------------|-------------|--|---------------------------------|---|
| <b>Tratamientos viejos, nueva indicación para el SII</b>       |               |                            |             |  |                                 |   |
| <b>Desreumaux P<sup>5</sup></b>                                | Francia       | SII, Roma III              | 179         | <i>Saccharomyces cerevisiae</i> CNCM I-3856 4 x 10 <sup>9</sup> ufc (n = 86) vs placebo (n = 93), qd x 8 sem.                        | Aleatorizado triple ciego       | Mayor frecuencia de respondedores (mejoría de dolor/malestar abdominal en un punto en escala de Likert) en <i>S. cerevisiae</i> vs placebo: 63% vs 47%, RM: 1.88, IC95%: 0.99-3.57.   |
| <b>Chey W<sup>6</sup></b>                                      | USA           | SII-No E                   | 1 260       | Rifaximina, 550 mg vs placebo, tid x 14 días. TARGET 1 (n = 623) y TARGET 2 (n = 637).   | Aleatorizado doble ciego        | Rifaximina fue superior en mejoría adecuada de los síntomas globales del SII (p ≤ 0.0154) y en distensión subjetiva (p ≤ 0.0198) en periodos bisemanales desde la 2ª hasta la 12ª. También en distensión, dolor y consistencia de evacuaciones (p ≤ 0.0225).  |
| <b>Menees S<sup>7</sup></b>                                    | USA           | SII, Criterios de Roma     | 1 803       | Rifaximina (diferentes dosis) vs placebo x 10 a 14 días.   | Meta-análisis de cinco estudios | La rifaximina fue superior al placebo en la mejoría global (p = 0.0038) y en la sensación subjetiva de distensión (p < 0.0001), ambos: 42% vs 32%. Tres estudios mostraron eficacia en consistencia de las evacuaciones.  |
| <b>Schmulson M<sup>8</sup><br/>Remes-Troche JM<sup>9</sup></b> | México        | SII, Roma III              | 300         | Bromuro de pinaverio + simeticona 100 mg + 300 mg (n = 140) vs placebo (n = 145), bid x 12 sem.                                      | Aleatorizado triple ciego       | El BP+S (EAV 11 puntos) redujo el dolor abdominal (tamaño del efecto: 21%, p < 0.05) y la sensación de distensión abdominal (21%, p = 0.019)  |
| <b>Nuevos tratamientos para el SII</b>                         |               |                            |             |  |                                 |   |
| <b>Rao S<sup>10</sup></b>                                      | USA           | SII-E, Roma II modificados | 800         | Linaclotida 266 µg (n = 405) vs placebo (n = 395) x 12 sem. 4 sem de lavado, re-aleatorización (Lina: Lina o placebo; placebo: Lina) | Aleatorizado doble ciego        | Linaclotida fue superior en variables primarias: 1) ≥ 30% reducción en dolor abdominal, ≥ 3 CSBM/semana, ≥ 1 CSBM/semana en al menos 9/12 semanas; 2) ≥ 3 CSBM/semana, ≥ 1 CSBM/semana en al menos 9/12 semanas; 3) 30% reducción en dolor abdominal 9/12 semanas; 4) 30% reducción en dolor abdominal; ≥ 1 CSBM/semana en al menos 6/12 semanas. Los que continuaron Lina, siguieron mejorando el dolor abdominal y los que pasaron a placebo recurrieron. |
| <b>Jae Lee K<sup>11</sup></b>                                  | Corea del Sur | SII-D, Roma III            | 296         | Ramosetrón 5 µg (n = 152) vs mebeverina 135 mg (n = 145), tid x 4 sem.   | Aleatorizado doble ciego        | En ambos grupos hubo mejoría global semanal del SII. A las cuatro semanas, ramosetrón: 36%. Éste mejoró la frecuencia de las evacuaciones de 2 a 1.8/día, p = 0.016 pero no la mebeverina.  |

SII, síndrome de intestino irritable; E, con estreñimiento; D, con diarrea; No E, no estreñimiento; qd: una vez al día, bid: 2 veces al día; tid: tres veces al día; EAV, escala análoga visual; CSBM, evacuación completa espontánea (sin uso de laxantes).

## ■ Conclusiones

La inflamación de bajo grado, el aumento de la permeabilidad intestinal y los factores genéticos son aún tópicos que suscitan atención en el estudio del SII. Los probióticos y antibióticos lumbales tienen efectividad en este trastorno, así como las combinaciones terapéuticas y los nuevos agentes como la linaclotida y la plecanatida.

## Referencias

1. Camilleri M, Carlson P, McKinzie S, et al. Genetic susceptibility to inflammation is associated with colonic transit and other intermediate phenotypes in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2011; 140 (Suppl.1): S-152.
2. Garsed KC, Singh G, Tooth D, et al. Increased fecal serine protease in patients with irritable bowel syndrome (IBS) and diarrhoea. *Gastroenterology* 2011; 140(Suppl.1): S-525.
3. Garsed KC, Smith J, Charua-Guindic L, et al. Increased Intra epithelial lymphocytes and decreased mucosal mast cells in a Mexican population compared to the United Kingdom: effects of childhood living conditions. *Gastroenterology* 2011; 140 (Suppl.1): S-533.
4. Pyleris M, Giamarellos-Bourboulis EJ, Koussoulas B, et al. Small bowel culture confirms the presence of small intestinal bacterial overgrowth in a subset of IBS subjects. *Gastroenterology* 2011; 140 (Suppl.1): S-152.
5. Desreumaux P, Neut C, Cazaubiel M, et al. *Saccharomyces Cerevisiae* Cnem 1-3856 reduces digestive discomfort and abdominal pain in subjects with irritable bowel syndrome: a randomized double-blinded placebo-controlled clinical trial. *Gastroenterology* 2011;140 (Suppl.1): S-50.
6. Chey WD, Pimentel M, Riff DS, et al. Time to onset and durability of relief in non-constipation IBS patients over 12 weeks following a 2-week course of rifaximin. *Gastroenterology* 2011; 140 (Suppl.1): S-605.
7. Menees SB, Maneerattanaporn M, Chey WD. Efficacy of rifaximin in patients with irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2011;140(Suppl.1):S-49-S-50.
8. Schmulson MJ, Soto-Perez JC, Vargas JA, et al. Can pinaverium bromide plus simethicone improve bloating and objective abdominal distention during a 12-week randomized-clinical trial in IBS? A report from the Mexican IBS-Working Group. *Gastroenterology* 2011; 140 (Suppl.1): S-613.
9. Remes-Troche JM, Tamayo-de la Cuesta JL, Vargas JA, et al. **Pinaverium bromide plus simethicone** is effective on abdominal pain, in a 12-week randomized placebo-controlled trial in IBS. A report from the Mexican IBS-Working Group. *Gastroenterology* 2011;140 (Suppl.1):S-614.
10. Rao S Lembo A, Shiff SJ, Shi K, et al. Efficacy and safety of once daily linaclotide in patients with irritable bowel syndrome with constipation: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial followed by a 4-week randomized withdrawal period. *Gastroenterology* 2011;140(Suppl.1):S-138.
11. Jae Lee K, Rhee P-L. A randomized, ppen labeled, multicenter clinical trial on the effectiveness and safety of the 5-HT<sub>3</sub>-receptor antagonist ramosetron in male patients with irritable bowel syndrome with diarrhea: comparison with mebeverine. *Gastroenterology* 2011; 140(Suppl.1): S-606.
12. Shailubhai K, Talluto C, Comiskey S, et al. Phase II clinical evaluation of SP-304, a guanylate cyclase-C agonist, for the treatment of chronic constipation. *Am J Gastroenterol* 2010; 105(Suppl.1): S487.
13. Choung RS, Chang JS, Locke GR, et al. The natural history of functional gastrointestinal disorders over 20 years: a population based study. *Gastroenterology* 2011;140 (Suppl.1): S-112.

**Reconocimiento:** Este artículo ha sido posible en parte por los fondos de investigación PAPIIT IN210010, DGAPA-UNAM.