



## NEUROGASTROENTEROLOGÍA Y MOTILIDAD

# ECOS del síndrome de intestino irritable (SII) en la DDW 2017

M. Schmulson

Laboratorio de Hígado, Páncreas y Motilidad (HIPAM)-Unidad de Investigación en Medicina Experimental, Facultad de Medicina-Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM). Hospital General de México. Gastroenterología y Endoscopia en Práctica Médica, Centro Médico ABC, Ciudad de México. Gastroenterología y Motilidad Gastrointestinal, Clínica Lomas Altas, SC

Recibido el 26 de junio de 2017; aceptado el 13 de junio de 2017

En el presente artículo se revisan los trabajos más importantes sobre síndrome de intestino irritable (SII), presentados durante la DDW 2017 en Chicago.

**Epidemiología.** En el primer estudio de incidencia de SII en México, 179 alumnos registrados en el segundo semestre de Medicina en Veracruz, fueron estudiados: 73% aceptaron y fueron seguidos a 6 y 12 meses. Al inicio, la prevalencia de SII fue 16%, a 6 meses (N: 105) fue 17% y a 12 meses (N: 83) se encontraron 7 nuevos casos (8%). Se concluyó que la incidencia acumulada es de 8%.<sup>1</sup>

**Genética.** Los factores periféricos, como la alteración en la permeabilidad epitelial, inflamación de bajo grado, serotonina, relación microbiota-huésped, son de vital importancia en la generación del SII. Por lo anterior en UCLA se llevó a cabo un análisis ponderado de redes de correlación de genes en microarreglos de biopsias de mucosa colónica para determinar los genes sobrerrepresentados en SII. De 45 módulos analizados, siete correlacionaron con SII, especialmente asociados con la señalización del AMP cíclico, el cual se ha relacionado con el efecto analgésico del linaclotide.<sup>2</sup>

**Microbiota.** Existen pocos estudios sobre microbiota/microbioma en mucosa colónica en SII y se desconoce el papel de los microRNA (miRNA) en estos pacientes. En UCLA se identificaron tres grupos de microbiota, el primero (62.5%

de las muestras) enriquecido con Bacteroidetes y Firmicutes, el segundo (29.5%) con Bacteroidetes y el tercero (8%) con Proteobacterias. Asimismo se identificaron siete pares de miRNA en SII no observados en controles, el principal, Hsa-miR200a/*Parabacteroides distasonis*. El miR200a se ha relacionado con adhesión celular y el *P. distasoni* con disminución de E-cadherina en enfermedad celíaca. Estos hallazgos podrían explicar el aumento de permeabilidad en SII.<sup>3</sup> En Noruega se analizó la relación del DNA microbiano con la respuesta a una dieta baja en FODMAP. Las clases *Clostridias*, *Negativicutes*, *Bacillis*, géneros *Shigella*, *Escherichia*, *Streptococcus* III y *Anaerotruncus actinomietos*, y el orden *Actinomycetales* y *Clostridiales* se asociaron con falta de respuesta a la dieta.<sup>4</sup> Otro estudio en Suecia con espectrometría de masas identificó proteínas bacterianas en moco de biopsias del sigmoides en 43% de 21 pacientes con SII. El 14% tenía especies *Brachyspira* (espiroquetosis intestinal) pero ninguno de 23 controles. Los hallazgos se confirmaron en una cohorte de validación de 40 pacientes con SII y 6 controles; 38% y 12%, respectivamente, tenían *Pseudomonas* profundamente en las criptas y en algunos casos invasión de células caliciformes. El moco mostró incremento de proteínas antimicrobianas como calprotectina, proteína catiónica de eosinófilos e intelectina-1 y células inmunes en esos pacientes. Lo anterior sugiere que la invasión de la capa interna

de moco y de la superficie epitelial del colon en un grupo de pacientes se correlaciona con la patogénesis del SII.<sup>5</sup> Por otra parte, la importancia de las bacterias se ha considerado en la génesis del SII-PI, pero no de los hongos (micobiota). En un modelo animal de ratas con estrés por separación materna, un grupo recibió contenido cecal de ratas normosensibles tratadas con fluconazol/nistatina (G1), otro grupo contenido de ratas hipersensibles no tratadas (G2) y otro contenido de ratas normosensibles no tratadas (G3). Posteriormente fueron sometidas a estrés por evitación al agua y se valoró la micobiota fecal encontrando que solo el contenido cecal del G2 incrementó la respuesta visceromotora a la distensión rectal. La separación materna se asoció con el desarrollo de hipersensibilidad en todas pero solo el G3 se discriminó de las demás por la micobiota. Estos datos sugieren que los hongos contribuyen al desarrollo de hipersensibilidad visceral post-estrés y debe ser un aspecto de la investigación futura del SII.<sup>6</sup>

Para analizar la relación entre dieta y microbiota, se colonizaron ratas con microbiota de dos pacientes con SII, uno con altos niveles de histamina urinaria (P1) y otro con bajos niveles (P2). La dieta alta en FODMAP indujo cambios en la motilidad, sensibilidad visceral y permeabilidad, similares a los previamente reportados en SII. La magnitud de los cambios fue dirigida por la microbiota, sugiriendo una relación microbiota-dieta en la generación de síntomas del SII.<sup>7</sup>

**Biomarcadores.** Recientemente se validaron el anti-CdtB y anti-vinculina como biomarcadores para confirmar el diagnóstico de SII-D y SII-M. En SII-M, la presencia de cualquiera de los biomarcadores se asoció con una etiología post-infecciosa (PI) pero no con la presencia de SIBO (prueba de aliento con lactulosa) o cambios de la motilidad intestinal, colónica o tránsito general.<sup>8</sup> Y para estudiar aún más la base fisiopatológica de estos marcadores, en un modelo animal se inyectó CdtB recombinante de *C. jejuni* vs. adyuvante. Solo las ratas con el CdtB recombinante desarrollaron SII-PI *like*, autoinmunidad contra vinculina y disminución de la expresión de esta, cambios en las evacuaciones, alteraciones del microbioma del intestino delgado correspondientes a SIBO y cambios en las citocinas. Estos hallazgos sugieren que esta toxina es un factor fundamental en el desarrollo de cambios post-gastroenteritis en SII.<sup>9</sup> Los niveles de 7C4 (7-hidroxi-4-colesten-3-uno) elevados correlacionan con malabsorción de ácidos biliares (AB) ya que reflejan la síntesis hepática aumentada de AB. Se ha postulado que la dieta baja en FODMAP podría regular la malabsorción de AB. En un análisis *post hoc* de un estudio controlado con dieta baja en FODMAP vs. dieta NICE (National Institute for Health and Care Excellence) modificada, se mostró que solo la primera redujo los niveles de 7C4, sugiriendo que podría disminuir la malabsorción de AB en SII-D. Lo anterior hace suponer que los niveles de 7C4 podrían ser un biomarcador para predecir la respuesta a una dieta baja en FODMAP.<sup>10</sup>

**Tratamiento.** La rifaximina ha sido aprobada para cursos repetidos de tratamiento en pacientes con SII y recurrencia de síntomas luego de una respuesta efectiva. Para caracterizar la respuesta en la mejoría del dolor abdominal (56.8%) se realizó un análisis *post hoc*. En las 18 semanas de seguimiento, 35.6% no presentó recurrencia del dolor mostrando que la respuesta es duradera. En aquellos con recurrencia, el dolor se presentó a las 14 semanas.<sup>11</sup> Asi-

mismo, la probabilidad de ser un respondedor sostenido se reduce a mayor tiempo de evolución del SII (5-10 vs. < 5, 11-20 vs. 5-10, > 20 vs. 10-11 años).<sup>12</sup> Por otra parte, en un estudio abierto de fase IIIB, se analizaron los predictores de respuesta a 290 mcg de linaclotide en SII-E moderado a grave. Se determinó que la respuesta a las 4 semanas fue independiente de la respuesta a las 12 semanas de tratamiento y tanto los síntomas digestivos no-intestinales (reflujo, dispepsia) como extradigestivos (lumbalgia, cefalea, dolor torácico, mareos, palpitaciones dolor durante relaciones sexuales, disnea, artralgias, astenia y adinamia) mejoraron significativamente a las 4 y 12 semanas de tratamiento.<sup>13</sup> Asimismo, se han desarrollado dos preparaciones de linaclotide para ser liberadas una en el íleon medio -para preservar analgesia y secreción- y otra en la unión ileocecal -preservando analgesia y mínima secreción-. En un estudio de fase 2B utilizando dosis de 30, 100 y 300 mcg, se encontró que 300 mcg fueron superiores para el dolor abdominal y mejoría del estreñimiento. El linaclotide ileocecal mostró una tendencia a mejorar dolor abdominal con mínimo efecto sobre el hábito intestinal, sugiriendo que el efecto de este medicamento depende del sitio de liberación.<sup>14</sup> El nuevo agente es el plecanatide, un análogo de uroguanilina que actúa sobre la guanilato ciclasa, y ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento del estreñimiento crónico. Dos estudios evaluaron su efectividad y seguridad en más de 2,200 pacientes con SII-E, con 3 y 6 mg al día. Entre 21 y 30% de los pacientes con plecanatide vs. 14-17% con placebo, alcanzaron la variable primaria de efectividad (reducción > 30% del peor dolor abdominal y  $\geq 1$  evacuación espontánea completa en más de 50% de las 12 semanas). Estos resultados sugieren que el plecanatide es un agente promisorio también para SII-E. El efecto adverso más frecuente fue la diarrea.<sup>15</sup> Finalmente, hasta el momento el trasplante de microbiota fecal (TMF) en SII solo ha sido reportado en dos series pequeñas de casos. En el primer estudio controlado, aleatorizado a TMF de donadores vs. TMF del mismo paciente, no se encontraron diferencias entre los grupos en gravedad, síntomas y calidad de vida (IBS-QoL) a las 4 y 8 semanas. Solo una superioridad en la calidad de vida general (SF-36) a las 8 semanas con TMF de donadores.<sup>16</sup> Es probable que el procesamiento de las heces para el TMF autólogo pueda haber modificado la microbiota y producido una mejoría similar a la de los donadores. Se requieren estudios mejor controlados para evaluar la eficacia del TMF en SII.

## Financiamiento

No se recibió financiamiento para la preparación de este manuscrito.

## Conflicto de intereses

Consultante para Alfa Wassermann, Commonwealth Diagnostics International Inc y Takeda. Ha sido ponente para Alfa Wasserman, Commonwealth Diagnostics Inc, Mayoly-Spindler y Takeda y ha recibido *grants* de investigación de Alfa Wassermann, Nycomed/Takeda y Genova Diagnostics Inc.

## Referencias

1. Aja-Cadena M, Hernandez GA, Rivera Gutierrez XJ, et al. Prevalence, Incidence, and Variability of Irritable Bowel Syndrome (IBS) in a Mexican Cohort. Results at 6 and 12 Months. *Gastroenterology* 2017;152:S720.
2. Videlock EJ, Mahurkar-Joshi S, Iliopoulos D, et al. Expression Profiling of Sigmoid Biopsies in Irritable Bowel Syndrome vs Healthy Controls. *Gastroenterology* 2017;152:S722.
3. Mahurkar-Joshi S, Labus JS, Jacobs J, et al. Colonic Mucosal Microbiome is Associated with Mucosal MicroRNA Expression in Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology* 2017;152:S40-S41.
4. Valeur J, Smastuen MC, Knudsen T, et al. Microbial DNA Markers Associated with Response to a Low FODMAP Diet in Patients with Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology* 2017;152:S44-S45.
5. Jabbar KS, Eklund L, Wising C, et al. The Presence of two Bacterial Genera in the Colon Epithelium and Inner Mucus Layer May be Linked to Disease Development in Over a Third of IBS Patients. *Gastroenterology* 2017;152:S160-S161.
6. Botschuijver S, Roeselers G, Levin E, et al. Fecal Transplantation and Mycobiome Analysis Showing the Relevance of Fungi in Post Stress Visceral Hypersensitivity of Maternal Separated Rats. *Gastroenterology* 2017;152:S160-S161.
7. De Palma G, Reed DE, Pigrau M, et al. Diet-Microbiota Interactions Underlie Symptoms' Generation in IBS. *Gastroenterology* 2017;152:S160.
8. Farmer AD, Hobson A. Antibodies to Vinculin and Cytolethal Distending Toxin B (IBS<sub>chek</sub>) are Associated with a Post-Infectious Aetiology in Patients with Mixed Bowel Habit IBS but not Small Intestinal Bacterial Overgrowth, Quality of Life or Changes in Gastrointestinal Motility. *Gastroenterology* 2017;152:S718-S719.
9. Parodi G, Morales W, Park SC, Weitsman S, Barlow G, Rezaie A, Pichetshote N, Lin E, et al. Cytolethal Distending Toxin B (CdtB) Exposure Alone is Sufficient to Precipitate Autoimmunity and Changes to the Small Intestinal Microbiome in a Rat Model of Post-Infectious IBS. *Gastroenterology* 2017;152:S621.
10. Eswaran SL, Selvaraj FM, Princen F, Tooker P, Harvie G, Chey WD. Serum 7C4 Levels Decrease after low FODMAP Diet in IBS Patients: A Potential Mechanism for Benefit. *Gastroenterology* 2017;152:S160.
11. Lembo AJ, Rao SS, Heimanson Z, Pimentel M. Characterization of Abdominal Pain Response in Patients with Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome Treated with Rifaximin. *Gastroenterology* 2017;152:S915.
12. Pimentel M, Heimanson Z, Lembo AJ. Sustained Response and Predictors of Sustained Response in Patients who Respond to Multiple Courses of Rifaximin for Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology* 2017;152:S918.
13. Serrano Falcón B, Delgado-Aros S, Mearin S, et al. Intestinal, Non-Intestinal, and Extra-Digestive Response to Linaclotide in Patients with Irritable Bowel Syndrome with Constipation: Results at Week 4 Predict Sustained Response. *Gastroenterology* 2017;152:S69-S70.
14. Chey WD, Chamberlin P, Bochenek W, et al. Targeted Delivery of Linaclotide to Specific Areas of the Intestine Affects Clinical Efficacy in Patients with Irritable Bowel Syndrome with Constipation (IBS-C). *Gastroenterology* 2017;152:S1314-S1315.
15. Fogel R, Dorn SD, Krause R, et al. Efficacy and Safety of Plecanatide in Patients with Irritable Bowel Syndrome with Constipation: Results from 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trials. *Gastroenterology* 2017;152:S1309-S1310.
16. Holster S, Brummer RJ, Repsilber D, et al. Fecal Microbiota Transplantation in Irritable Bowel Syndrome and a Randomized Placebo-Controlled Trial. *Gastroenterology* 2017;152:S101-S102.