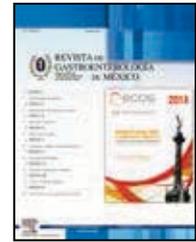


REVISTA DE
GASTROENTEROLOGÍA
DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



NEUROGASTROENTEROLOGÍA

ECOS del Síndrome de intestino irritable (SII) en 2014

M. Schmulson, L.C. Mejía-Rios

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

Recibido el 27 de mayo de 2014; aceptado el 13 de junio de 2014

En el presente artículo revisaremos algunos de los trabajos más relevantes sobre el síndrome de intestino irritable (SII) presentados durante el último año.

Aspectos epidemiológicos

En los últimos años se ha incrementado el interés por estudiar la epidemiología del SII a nivel global, sin embargo resultaba interesante la ausencia de datos recientes de los Estados Unidos. Un estudio nacional multicéntrico en ese país realizado por una compañía de análisis de mercado, utilizando criterios de Roma III en 1665 adultos, determinó una prevalencia de SII del 8.7% en mujeres y 6.2% en hombres. Los subtipos de SII se distribuyeron en SII-E: 37.4%, SII-D: 14.3%, SII-M: 29.7% y SII-NC: 29.3%¹. Asimismo se ha llevado a cabo un estudio en México mediante encuestas cara a cara, dividiendo el país en 8 regiones. Este estudio parte de la base de que los estudios previos en México de López-Colombo et al. utilizando Roma II (SII: 16%) y de Schmulson et al. (SII: 4%) utilizando Roma II, fueron en población seleccionada; lo cual corresponde a un error conceptual ya que si bien los anteriores incluyeron solo el Estado de Tlaxcala, se llevaron a cabo en población abierta, en una muestra aleatoria basada en el censo del INEGI^{2,3}. El estudio actual si bien es un esfuerzo digno de resaltar, utilizó el mismo cuestionario de Roma III validado en el estudio de Tlaxcala. La prevalencia promedio de SII fue de 7.6% (IC95%

6.6-8.8), distribuidos en SII-M: 47.6%, SII-E: 42.8%, SII-D: 9%, SII-NC: 0.6%, confirmando la mayor de frecuencia de SII-E en comparación con SII-D reportada en los estudios anteriores⁴.

Por otra parte, uno de los síntomas más frecuentes del SII es la distensión subjetiva (DS) del abdomen. Por lo tanto, un estudio analizó pacientes con SII para determinar los factores asociados con la presencia de DS (SII + DS = 212) vs. ausencia de este síntoma (SII - DS = 28) en comparación con controles (C = 244). Reportaron que la DS en SII se asoció con mayor intensidad del dolor abdominal, SII-E y otras comorbilidades, en especial somatización⁵.

Factores genéticos, neuroinmunes y microbiota

Los estudios genéticos siguen estando a la orden del día en la búsqueda de mecanismos subyacentes del SII. Un estudio colectó ADN de 498 adultos con SII-Roma II y 293 controles a lo largo de 10 años. Analizaron 555 genes candidatos relacionados con dolor abdominal, inflamación y estado de ánimo. De 4456 SNPs analizados, se identificaron 12 en el gen FKBP5, dos de los cuales permanecieron significativos en SII, luego de corrección para múltiples comparaciones. Este gen juega un papel en la regulación inmune e interacciona con los receptores de glucocorticoides contribuyendo al síndrome de estrés postraumático. Se requieren más estudios para determinar la vía por la cual este gen intervendría en la

Autor de correspondencia: Dr. Balmis #148. Col. Doctores C.P.06726 México D.F. Teléfono: 52-5556232673, Fax: 52-5556232669.
Correo electrónico: maxjulio@prodigy.net.mx (M. Schmulson)

patogenia del SII⁶. Así mismo, un estudio de transcriptómica de la Clínica Mayo comparó la expresión en mucosa del rectosigmoides del mRNA de 12 genes identificados en la literatura en relación al SII. Analizaron biopsias de 9 mujeres con SII-D y tránsito acelerado y 9 mujeres controles, encontrando variaciones relacionadas con neurotransmisores (proteína G, VIP), canales iónicos (activador de la guanilato ciclasa: GC), citocinas (CCL20: quimiotaxis de linfocitos), función inmunológica y adhesión celular, relacionadas con la fisiopatología del SII⁷.

Por otra parte, el INF- γ se ha relacionado con el incremento en la permeabilidad paracelular y disminución de la recaptura de serotonina. Un estudio en Italia analizó la expresión de INF- γ en biopsias de colon descendente y en sobrenadantes de pacientes con SII y controles. Encontraron incremento en biopsias y sobrenadantes, y los sobrenadantes incrementaron la permeabilidad de células Caco-2 así como reducción en la expresión de SERT⁸. Por otra parte, en nuestro laboratorio en México analizamos la maduración de monocitos/macrófagos de sangre periférica de pacientes con SII-Roma II y controles, cultivados por 72 horas con y sin LPS (patrones moleculares asociados a patógenos: PAMPs) de *E. coli*. Encontramos que en respuesta a los PAMPs, la maduración de dichas células es más rápida en SII que en controles pero presentan una menor incremento en expresión del receptor de fractalquina (CX3CR1), una quimiocina de los leucocitos que está relacionada con la atracción de los mismos al intestino, pero también con menor sobrevivencia de los linfocitos, indicando un defecto en la inmunidad en SII⁹.

El estudio de la microbiota es uno de los tópicos actuales en la investigación del SII y la disbiosis que promueve una fermentación anormal en el intestino se ha sugerido como un posible mecanismo del SII. Mediante la determinación del pH intraluminal intestinal y la valoración de ácidos grasos de cadena corta, se determinó que la fermentación alterada en SII ocurre en el colon pero no en el intestino delgado y se correlaciona con la severidad de los síntomas¹⁰.

Biomarcadores

La búsqueda de biomarcadores para el diagnóstico y como variables objetivas de desenlace en ensayos clínicos, sigue siendo un objetivo primordial de los investigadores en SII. Un estudio analizó la relación de los ácidos biliares con el tránsito colónico por medicina nuclear y la permeabilidad intestinal en pacientes con SII-D, SII-E y voluntarios sanos. Reportaron que los ácidos biliares fecales totales discriminan al SII-D y el CG 48 horas fue mayor en estos pacientes. Se requieren más estudios para determinar la utilidad de la combinación de estos factores como biomarcadores para diferenciar SII-D de SII-E¹¹. Otro estudio analizó la proteína C reactiva ultrasensible (hs-PCR) reportando su asociación con SII-D y su correlación con la intensidad de síntomas¹².

El linaclotide, un activador de la guanilato ciclasa C (GC-C) que estimula el GMPc, ha sido recientemente aprobado para el manejo del SII-E. Sin embargo, se desconoce si los componentes de la vía GC-C/GMPc se expresan de manera diferente de acuerdo con los subtipos del SII. Un estudio en este sentido mostró en biopsias de mucosa colónica que el agonista guanilina fue el que se expresó predominantemente en sujetos sanos; en SII-M, la guanilina y uroguanilina se

encontraron reducidas y en SII-E, la proteína de multiresistencia a drogas (MRP4) se encontró reducida, lo cual puede explicar una menor liberación de GMPc en este subgrupo y quizá mejor respuesta al linaclotide¹³.

Tratamientos

En la reunión del ACG en 2013 se presentó una serie de 13 pacientes con SII refractarios a tratamiento en quienes se realizó trasplante fecal. Reportaron una mejoría/resolución de los síntomas en el 72%, además de efectividad sobre el dolor abdominal y distensión subjetiva¹⁴. Esto abre un nuevo campo en el manejo del SII. Durante la DDW 2014 en cambio, un estudio de trasplante fecal en pacientes con *C. difficile* refractario a tratamiento, reportó una incidencia de SII-post infeccioso (SII-PI) del 18.5% mediante criterios de Roma III en un periodo de 3 días y hasta 6 semanas posterior al trasplante¹⁵. Estos datos deben tomarse con cautela ya que Roma III indica que los síntomas deben estar presentes durante los 3 meses previos pero haber comenzado 6 meses antes. Por lo cual es probable que los pacientes desarrollaron SII-post *C. difficile*.

Dos estudios bien controlados analizaron la mesalazina en SII. El primero en Italia con 800 mg cada 8 horas por 12 semanas, no mostró diferencias en la frecuencia de respondedores (mejoría satisfactoria en al menos 50% de las semanas); pero al analizar los respondedores en más del 75% de las semanas, se observó superioridad de la mesalazina sobre el placebo¹⁶. En contraste, un estudio británico con 2 g/día que se incrementó a 2 g cada 12 horas, no mostró diferencias con respecto al placebo en cuanto a la frecuencia de las evacuaciones (variable primaria), dolor abdominal y mejoría satisfactoria¹⁷. Estas evidencias no son suficientes para recomendar mesalazina en SII.

En cuanto a la dieta, existen evidencias que muestran la efectividad de la dieta baja en FODMAPs en el SII pero también se ha reportado un grupo de pacientes con sensibilidad al gluten. Piacentino et al. analizaron la dieta baja en FODMAPs y gluten (FOD-GF) vs. baja en FODMAPs pero normal en gluten (FOD-GN) vs. normal en ambos componentes. Tanto la FOD-GF como la FOD-GN mejoraron significativamente la distensión subjetiva y visible, así como el dolor abdominal. Los datos parecen indicar que adicionar dieta libre de gluten a la baja en FODMAPs no incrementa la efectividad de esta última¹⁸.

Financiamiento

Este artículo fue financiado en parte por fondos de investigación de la División de Investigación de la Facultad de Medicina de la UNAM. Laura Coretta Mejía Rios recibe una beca de Servicio Social por parte de la Secretaría de Salud del Gobierno Federal.

Conflicto de intereses

Max Schmulson ha recibido fondos de investigación de Nestle Ltd. y Nycomed/Takeda. Ha sido consultante Alfa Wasserman, Almirall, Janssen y Nestle Ltd. y Ponente para Alfa Wasserman, Janssen, Mayoli-Spindler y Takeda Mexico.

Laura Coretta Mejía Rios declara no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Palsos OS, van Tilburg MA, Spiegel BM, et al. Irritable bowel syndrome (IBS) prevalence in the U.S. general population: results from the Rome Normative Gastrointestinal Symptoms Survey (RNGSS). *Gastroenterology* 2014;146:S179.
2. López-Colombo A, Morgan D, Bravo-González D, et al. The epidemiology of functional gastrointestinal disorders in Mexico: a population-based study. *Gastroenterol Res Pract* 2012;2012:606174.
3. Schmulson M, López-Colombo A, Mendoza-Gomez A, et al. The Rome III Adult Questionnaire in Spanish-Mexico has a low sensitivity for identifying IBS and higher sensitivity for uninvestigated dyspepsia. *Gastroenterology* 2012;142(Suppl. 1): S829.
4. Amieva-Balmori M, Meixueiro A, Canton P, et al. Prevalence of irritable bowel syndrome in Mexico. A nationwide population based study using the Rome III questionnaire. *Gastroenterology* 2014;146:S535.
5. Hod K, Ringer-Kulka T, van Tilburg M, et al. Abdominal bloating in patients with irritable bowel syndrome: characterization of clinical symptoms, psychological factors and associated comorbidities. *Gastroenterology* 2014;146:S532.
6. Smith SB, Maixner W, Palsos OS, et al. FKBP5 gene is associated with IBS diagnosis. *Gastroenterology* 2014;146:S109.
7. Acosta A, Carlson P, Busciglio IA, et al. RNA sequencing shows transcriptomic changes in rectosigmoid mucosa in patients with irritable bowel syndrome-diarrhea. *Gastroenterology* 2014;146:S18.
8. Barbaro MR, Cremon C, Altimari A, et al. Interferon-gamma interplay with serotonin metabolism and mucosal permeability in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2014;146:S17-S18.
9. Rodríguez-Fandiño OA, Mejía-López LA, Hernández-Ruiz J, et al. Peripheral blood monocyte/macrophage maturation phenotype in IBS after stimulation with LPS. *Gastroenterology* 2014;146:S537.
10. Choi CH, Ringel-Kulka T, Temas D, et al. Altered colonic bacterial fermentation is a steadfast pathophysiological factor in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2014;146:S8.
11. Camilleri M, Shin A, Busciglio IA, et al. Validating a biomarker for irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2014;146:S119-S120.
12. Hod K, Ringel-Kulka T, Martin CF, et al. High sensitive C-reactive protein as a marker for inflammation in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2014;146:S531.
13. Harrington AM, Castro J, Young RL, et al. Distinct alterations in the guanylate cyclase-C (GC-C)/cyclic GMP (cGMP) pathway are evident across different subtypes of irritable bowel syndrome (IBS) patients. *Gastroenterology* 2014;146:S537.
14. Pinn D, Aroniadis O, Brandt LJ. Follow-up study of fecal microbiota transplantation (FMT) for the treatment of refractory irritable bowel syndrome (IBS). *Am J Gastroenterol* 2013;108(Suppl. 1):S563.
15. Garg S, Song Y, Han MA, et al. Post-infectious irritable bowel syndrome in patients undergoing fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* colitis. *Gastroenterology* 2014;146:S83-S84.
16. Barbara G, Cremon C, Bellacosa L, et al. Randomized placebo controlled multicenter trial of mesalazine in patients with irritable bowel syndrome (IBS). *Gastroenterology* 2014;146:S124.
17. Lam C, Tan W, Leighton M, et al. A multi-centre, parallel group, randomised placebo controlled trial of mesalazine for treatment of diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome (IBS-D). *Gastroenterology* 2014; 146: S123-S124.
18. Piacentino D, Rossi S, Alvino V, et al. Effects of low-fodmap and gluten-free diets in irritable bowel syndrome patients. A double-blind randomized controlled clinical study. *Gastroenterology* 2014;146:S82.