



REVISTA DE
GASTROENTEROLOGÍA
DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



NEUROGASTROENTEROLOGÍA

Ecós del síndrome de intestino irritable (SII) en la DDW 2015

M. Schmulson

Laboratorio de Hígado, Páncreas y Motilidad (HIPAM), Unidad de Investigación en Medicina Experimental, Facultad de Medicina-Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM).

Recibido el 21 de mayo de 2015; aceptado el 8 de junio de 2015

En el presente artículo revisaremos algunos de los trabajos más relevantes sobre SII presentados durante la última DDW llevada a cabo en Washington, DC.

Microbiota. El uso de antibióticos para el manejo de gastroenteritis se ha considerado un factor de riesgo para SII-PI (posinfeccioso), pero su asociación general con SII se desconoce. Por lo anterior, una encuesta por internet realizada a población danesa en 2010, 2011 y 2013 investigó esta relación. En 2013 se encontró que los sujetos con criterios de Roma III para SII reportaron una mayor frecuencia de uso de antibióticos que los controles (29 vs. 19%) y el uso de antibióticos en el año previo se asoció con la presencia de SII en aquellos que no llenaron criterios en el 2011.¹ Por otra parte, la disbiosis, la inflamación de bajo grado y los factores psicológicos son importantes en el SII-PI, por lo cual su asociación ha sido estudiada. Mediante análisis de 16S rRNA de biopsias colónicas y heces fecales se encontró una correlación inversa entre la diversidad de la microbiota colónica y el número de linfocitos en lámina propia, pero una correlación directa con linfocitos intraepiteliales CD8+CD45RA+, así como una correlación negativa con la calificación del HAD.² Por otra parte, los Bacteroidetes fueron el filotipo predominante en SII-PI y controles sanos, mientras que los Firmicutes (*Clostridium* IV y XIV) predominaron en aquellos con SII. La diversidad se encontró reducida en SII-PI y SII vs. controles. Otro estudio demostró que la presencia de una microbiota altamente productora de metano y la presencia en heces de enterotipos determinados por

Prevotella y *Clostridiales* se relacionaron con SII leve a moderado, lo cual se confirmó en biopsias del sigmoides y permitió discriminar a los pacientes leves a moderados de los severos y los controles sanos.³ Asimismo, otro estudio demostró que el dolor abdominal se correlacionó de manera positiva con la abundancia, estabilidad y diversidad de la microbiota fecal en pacientes con SII. El filotipo Bacteroidetes y algunos grupos de *Bacteroides* se correlacionaron de manera directa con el dolor y de forma inversa con el bienestar general, mientras que el filotipo Actinobacteria y las *Bifidobacterium* spp. se correlacionaron de modo contrario.⁴ Además, hay evidencias que sugieren que la microbiota y sus metabolitos ejercen un efecto sobre las vías emocionales, nociceptivas y conductuales, las cuales pueden ser modificadas con probióticos. Sin embargo, se desconoce si pueden tener un efecto morfológico a nivel cerebral. Por lo anterior, un estudio de la Universidad de California en Los Ángeles secuenció heces fecales de pacientes con SII-Roma III y controles, además de realizar estudios de imagenología funcional cerebral. Identificaron unidades taxonómicas que discriminaron a los pacientes con SII de un grupo con síntomas-SII *like* sobrepuesto con sujetos sanos y un grupo de sanos por sí mismos. Los perfiles metabólicos discriminaron entre SII y controles y se relacionaron con características morfométricas del cerebro (p. ej., metabolitos de los ácidos biliares secundarios con regiones somatosensoriales; metabolitos del triptófano se correlacionaron de manera inversa con el espesor de la corteza prefrontal). Ésta es la primera

evidencia que sugiere un efecto mediador de la microbiota intestinal sobre cambios estructurales cerebrales en SII.⁵

Activación inmunológica. Los niveles de TNFa se han encontrado elevados en el SII; por lo tanto, en un meta-análisis tratamos de determinar si los polimorfismos (-308 G/A) TNFa se relacionan con los respectivos niveles séricos. Se incluyeron siete estudios (Europa/USA: tres, México/Irán/India/Sur Corea: uno cada uno), sin poder encontrar dicha relación. Sin embargo, el genotipo alto productor fue protector para SII y el alelo alto productor A fue más prevalente en SII-PI vs. controles.⁶

Biomarcadores. La búsqueda de biomarcadores para el diagnóstico y como variables objetivas de desenlace en ensayos clínicos en SII sigue siendo uno de los objetivos primordiales en la investigación. Quizá uno de los trabajos más importantes presentados este año en la DDW sea precisamente la validación a gran escala de los anticuerpos anti-CdtB dirigidos contra la toxina citoletal de distensión que es portada por infecciones como el *C. jejuni* y que reacciona de manera cruzada contra vinculina. Estos anticuerpos, así como los mismos anti-vinculina, fueron validados en los pacientes con SII-D (n = 2375) del estudio TARGET 3 de rifaximina, demostrando que una densidad óptica ≥ 2.8 y 1.68 para cada uno de los anticuerpos permite diferenciar SII de enfermedad inflamatoria intestinal con sensibilidad, especificidad y razón de probabilidad positiva de 91.6, 43.7 y 5.2%, y de 83.8, 32.6 y 2.0%, respectivamente.⁷

Tratamiento. La mayoría de los estudios se ha enfocado en SII-D, grupo para el cual hay un déficit de posibilidades terapéuticas. El estudio TARGET 3 de dos retratamientos de 2 semanas cada uno con rifaximina en pacientes con SII-D que respondieron a un tratamiento abierto inicial y que recurrieron dentro de las 18 semanas de seguimiento sigue siendo producto de análisis. La rifaximina fue superior al placebo en ambos retratamientos en la mejoría en $\geq 2/4$ semanas, en la severidad del dolor abdominal (disminución $\geq 30\%$ con respecto al basal) y la consistencia de las evacuaciones ($\geq 50\%$ en número de días a la semana con Bristol 6-7),⁸ además de mejoría significativa en distensión subjetiva, dolor abdominal, urgencia y consistencia de las evacuaciones luego del primer retratamiento. Es de notar que considerando el índice compuesto de dolor abdominal y consistencia de las evacuaciones, 46% se consideró respondedor luego del tratamiento inicial, pero 11% adicional mejoró en el criterio de dolor abdominal y 14% en la consistencia de las evacuaciones, lo que indica que más de 70% experimentó respuesta en alguno de los criterios.⁹ En general, no hubo ninguna variación en la microbiota fecal con el tratamiento.¹⁰ Por su parte, un estudio de Japón reporta los resultados con ramosetrón, un antagonista 5-HT3 que había mostrado efectividad previa en hombres con SII-D. El ramosetrón fue superior al placebo en la proporción de pacientes con mejoría global, RR: 1.58 (1.29-1.94) y un NNT de 5.36 (50.7 vs. 32%), además de mejorar la calidad de vida.¹¹

Entre los nuevos agentes se encuentra la eluxadolina, un agente agonista mu-opioide y antagonista delta-opioide de acción local. Los resultados de dos estudios de fase 3 en pacientes con SII-D demostraron que 100 mg BID fueron superiores en la proporción de pacientes que llenaron el índice compuesto de mejoría del dolor abdominal ($\geq 30\%$) y consistencia diaria de evacuaciones (Bristol < 5). Los efectos se observaron desde la primera y hasta la semana 26 del estudio.¹²

En cuanto a tratamientos en desarrollo, el ASP7147, un antagonista de receptores de bombesina-2, demostró una mejoría significativa en el promedio del peor dolor abdominal a partir de la primera y hasta la cuarta semana, así como una mejoría en la consistencia de las evacuaciones según la escala de Bristol. Además, mejoró frecuencia de las evacuaciones, urgencia y distensión abdominal.¹³ Por su parte, el tenapanor, un inhibidor selectivo del NHE3 (isoforma-3 del transportador de sodio-hidrógeno) a nivel intestinal, fue efectivo en pacientes con SII-E en el incremento de al menos una evacuación espontánea completa (CSBM) en ≥ 6 de 12 semanas y en la reducción $\geq 30\%$ del dolor abdominal.¹⁴

En otros tratamientos, debido a que la hipnoterapia dirigida a los síntomas intestinales resulta difícil de comparar con placebo, se comparó con una dieta baja en FODMAP, demostrando que ambas son igual de efectivas a 6 semanas y 6 meses de seguimiento.¹⁵ Por otra parte, la combinación de una dieta baja en FODMAP + rifaximina y la rifaximina sola fueron superiores a la dieta sola en la mejoría de la distensión abdominal subjetiva y objetiva en pacientes con SII + sobrepoblación bacteriana.¹⁶ Finalmente, el segundo estudio conocido de trasplante de microbiota fecal al colon derecho por medio de colonoscopia en 12 pacientes con SII-D refractarios a tratamiento y distensión subjetiva severa reportó una mejoría adecuada en 67 y 75% de los pacientes a las 4 y 12 semanas postrasplante, respectivamente, así como una reducción significativa en síntomas como dolor abdominal, distensión subjetiva, urgencia para evacuar y flatulencia.¹⁷ Se requieren estudios controlados y determinar factores predictores de respuesta al trasplante fecal en SII.

Fuente de financiamiento

Este artículo fue financiado en parte con fondos de investigación de la División de Investigación de la Facultad de Medicina de la UNAM.

Conflicto de intereses

Max Schmulson ha recibido fondos de investigación de Alfa Wasserman, Nestlé Ltd. y Nycomed/Takeda. Ha sido consultante de Alfa Wasserman, Almirall, Commonwealth Laboratories, Inc., Janssen, Nestlé Ltd. y Senosiain, así como ponente para Alfa Wasserman, Janssen, Mayoli-Spindler y Takeda México.

Bibliografía

1. Krogsgaard LR, Engsbro ALO, Bytzer P. Are antibiotics a risk factor for irritable bowel syndrome? A population-based survey over 3 years in Denmark. *Gastroenterology* 2015; 148(Suppl. 1):S-662.
2. Sundin J, Rangel I, Fuentes S, et al. Fecal and mucosal intestinal microbiota in postinfectious irritable bowel syndrome (IBS) patients differs from general IBS patients as well as healthy subjects. *Gastroenterology* 2015; 148(Suppl. 1):S-584.
3. Tap J, Ohman L, Törnblom H, et al. Identification of a gut microbial signature linked to severity of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2015; 148(Suppl. 1):S-142-143.

4. Ringel Y, Salojarvi J, Ringel-Kulka T, et al. Associations of abdominal pain and visceral hypersensitivity with intestinal microbiota in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2015; 148(Suppl. 1):S-131-132.
5. Labus JS, Oezguen N, Hollister EB, et al. Regional brain morphology is associated with gut microbial metabolites in irritable bowel syndrome (IBS). *Gastroenterology* 2015; 148(Suppl. 1):S-142.
6. Bashashati M, Rezaei N, Quigley EM, Schmulson MJ, et al. TNFa in irritable bowel syndrome (IBS): From gene polymorphisms to circulating levels. *Gastroenterology* 2015; 148(Suppl. 1):S-777.
7. Pimentel M, Morales W, Rezaie A, et al. Large scale validation of a biomarker for diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2015; 148(Suppl. 1):S-69.
8. Chey WD, Chang L, Lembo A, et al. Effects of rifaximin on urgency, bloating, and abdominal pain in patients with IBS-D: A randomized, controlled, repeat treatment study. *Gastroenterology* 2015; 148(Suppl. 1):S-69.
9. Chang L, Pimentel M, Lembo A, et al. Characterizing the effect of rifaximin on individual symptoms of IBS-D: Findings from the open-label phase of TARGET 3. *Gastroenterology* 2015; 148(Suppl. 1):S-653.
10. Pimentel, Fodor AA, Golden P, et al. Characterization of stool microbiota in subjects with IBS-D receiving repeat treatments with rifaximin in the TARGET 3 Study. *Gastroenterology* 2015; 148(Suppl. 1):S-655.
11. Fukudo S, Kinoshita Y, Okumura T, et al. Effect of ramosetron in female patients with irritable bowel syndrome with diarrhea: A randomized, placebo-controlled phase III trial. *Gastroenterology* 2015; 148(Suppl. 1):S-70.
12. Chey WD, Dove S, Andrae D, et al. Eluxadoline demonstrates sustained efficacy for the treatment of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome in phase 3 clinical trials. *Gastroenterology* 2015; 148(Suppl. 1):S-71.
13. Lembo A, Huber J, Schinagl RM, et al. Efficacy and safety of ASP7147, a bombesin-2 receptor antagonist, in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome (IBS-D): Results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2015; 148(Suppl. 1):S-69.
14. Chey WD, Lembo A, Phillips JA, et al. Efficacy and safety of tenapanor in patients with constipation predominant irritable bowel syndrome: A 12-week, double-blind, placebo-controlled, randomized phase 2B trial. *Gastroenterology* 2015; 148(Suppl. 1):S-191-192.
15. Peters S, Yao CK, Shepherd S, et al. Gut-directed hypnotherapy and a low FODMAP diet are similarly efficacious in patients with irritable bowel syndrome: A randomised controlled non-inferiority trial. *Gastroenterology* 2015; 148(Suppl. 1):S-487-488.
16. Vincenzi M, Paolini B, Del Ciondolo I, et al. Effects of low-FODMAP diet and rifaximina in small intestine bacterium overgrowth patients. A double-blind randomized controlled clinical study: Preliminary results. *Gastroenterology* 2015; 148(Suppl. 1):S-495-496.
17. Holvoet T, Boelens J, Joossens M, et al. Fecal microbiota transplantation in irritable bowel syndrome with bloating: Results from a prospective pilot study. *Gastroenterology* 2015; 148(Suppl. 1):S-963-964.