



REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



NEUROGASTROENTEROLOGÍA Y MOTILIDAD

Ecós del síndrome de intestino irritable en la DDW 2016

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 2 de junio de 2016; aceptado el 23 de junio de 2016

Introducción

En el presente artículo revisaremos algunos de los trabajos más relevantes sobre el síndrome del intestino irritable (SII) presentados durante la última DDW en San Diego, CA. Debido a que en dicha reunión se presentaron los resultados de Roma IV para los ahora llamados trastornos de la interacción intestino-cerebro, es importante mencionar aquí los nuevos criterios para el SII, en los cuales el “malestar” ha sido eliminado, ya que es un síntoma inespecífico que puede incluir desde distensión subjetiva hasta urgencia para evacuar y puede tener diversos significados en diferentes culturas. Ahora, sólo el “dolor” es el síntoma clave para el SII. Asimismo, para clasificar los subtipos de SII, sólo se tienen en cuenta los días con evacuaciones anormales (Tabla 1).¹ Es importante resaltar que en la primera validación del cuestionario de Roma IV en inglés, la sensibilidad para SII fue del 62.7%, pero se incrementó la especificidad al 97%. Por otra parte, la sensibilidad disminuye con la edad, lo cual puede explicar la menor prevalencia de SII encontrada con mayores edades, pero no se ve afectada por el sexo.² Es de notar que en breve estaremos comenzando la validación del cuestionario de Roma IV en varios idiomas, y México será piloto para la versión en español en Latinoamérica.

Aspectos epidemiológicos

Con una encuesta a gran escala realizada en Internet mediante una aplicación móvil, después de muchos años, se llevó a cabo un estudio epidemiológico en Estados Unidos con más de 71,000 sujetos reclutados en 3 semanas. Se encontró una prevalencia del 2% de SII-Roma III y el 3.1% adicional que reportó haber sido diagnosticado por un médico. Las mujeres, sujetos blancos no hispanos, menor edad, casados y con comorbilidades, tuvieron mayor riesgo.³ Este es un ejemplo de lo que serán los estudios en el futuro utilizando la Internet. Por otra parte, en pacientes que fueron sometidos a colonoscopia de tamizaje en Carolina del Norte, se determinó que el 5% llenó los criterios de Roma III para SII, riesgo que se incrementó ante la presencia de divertículos en comparación con la ausencia de éstos, pero no con relación a los subtipos de Bristol.⁴ Esto confirma lo reportado recientemente en Japón.⁵

Microbiota

Un estudio interesante y necesario en fase piloto evaluó si el muestreo longitudinal de materia fecal durante 6 meses provee una mejor resolución de los cambios de la microbiota asociados con el SII. Se encontraron diferencias

significativas en la composición del microbioma entre el SII y los controles, diferencias no encontradas con muestras únicas. Además, hubo mayor inestabilidad a lo largo del tiempo en SII-E vs. SII-D.⁶

Inflamación de bajo grado y activación inmune

Debido a los resultados inconsistentes en el incremento de células inflamatorias en la mucosa colónica en el SII, llevamos a cabo un meta-análisis de acuerdo con el segmento colónico (rectosigmoideas, descendente y ascendente), la lámina propia y la mucosa. El número de mastocitos se encuentra aumentado principalmente en sigmoideas y descendente, y limitado al SII-E pero no al SII-D, y en mujeres con SII vs. mujeres controles.⁷ Estos resultados son consistentes con nuestro estudio llevado a cabo en México, donde se encontró un incremento en el número de células triptasa positivas en SII vs. controles. Sin embargo, éstas fueron mayores en SII-A/M vs. SII-E.⁸ En Argentina, se evaluó un panel de citocinas para diagnóstico de SII y se reportó que éste sería de mayor utilidad que la evaluación individual de cada citocina; sin embargo, sólo la IL-10 resultó disminuida significativamente en SII vs. controles,⁹ lo cual confirma reportes previos de México y otras partes del mundo.¹⁰

Biomarcadores

Cuatro estudios fueron presentados con respecto a la anti-CdtB y la antivinculina, recientemente validadas para el tratamiento de SII-D. El primero, realizado en muestras congeladas de pacientes con SII y controles de diferentes revisiones médicas en Veracruz, México, reportó que tanto los niveles de vinculina como la positividad de ésta fueron significativamente más altos en SII vs. controles, no así con CdtB, como si el primero fuera más importante en nuestra población.¹¹ Asimismo, en una clínica de motilidad de tercer nivel en Los Ángeles, la positividad de los anticuerpos permitió identificar SII-D y SII-M, pero no SII-E.¹² Además, la positividad también se encontró en trastornos orgánicos que simulan

SII-D, sugiriendo una etiología postinfecciosa en los mismos.¹³ Finalmente, el tratamiento con rifaximina no modificó los niveles ni la positividad de los anticuerpos, lo que indica que se pueden medir en pacientes que la hayan tomado.¹⁴

Endomicroscopía láser confocal

Se presentaron dos estudios a este respecto. En el primero, se encontró una disminución en la expresión de ocludina, la cual fue mayor en las criptas y menor hacia las puntas de las vellosidades, de forma similar a la claudina-2, excepto que para esta última no se encontraron diferencias entre los pacientes y los controles.¹⁵ En el segundo estudio, llevado a cabo en pacientes con duodenitis linfocítica asociada, las dietas de exclusión demostraron potencial para resolver dicho proceso.¹⁶ Estos estudios muestran una alteración en la regulación de la barrera de permeabilidad epitelial en pacientes con SII e intolerancias alimentarias, así como el uso de esta técnica endoscópica para estudiarlas, es decir, como un biomarcador.

FODMAPs

Las dietas bajas en FODMAPs aún son motivo de investigación. Un estudio de gran tamaño y controlado sobre SII-D en Estados Unidos no mostró diferencias en la mejoría adecuada de los síntomas, pero una mayor proporción de pacientes con esta dieta reportaron mejoría del dolor abdominal y el índice compuesto (dolor abdominal y consistencia de las evacuaciones).¹⁷ En Veracruz, México, se evaluó la presencia de intolerancia e hipersensibilidad a los fructanos con la prueba de aliento con inulina. Los pacientes con SII informaron con mayor frecuencia síntomas vs. los controles (85.7 vs. 50%, $p = 0.02$) y un mayor incremento del perímetro abdominal, sugiriendo una fermentación anormal de carbohidratos en los pacientes.¹⁸ Este estudio va acorde con las recomendaciones del Consenso de Pruebas de Aliento de Norteamérica, que recomendó un incremento de ≥ 20 ppm en H⁺ espirado para malabsorción de carbohidratos.¹⁹

Tabla 1 Los nuevos criterios de Roma IV para SII

Dolor abdominal recurrente por lo menos 1 día a la semana en promedio en los últimos 3 meses, asociado con dos o más de los siguientes criterios:

- Relacionado con las evacuaciones
- Asociado con un cambio en la frecuencia de las evacuaciones
- Asociado con un cambio en la forma (aparición) de las evacuaciones

**Los criterios deben llenarse durante los 3 meses previos con inicio de los síntomas al menos 6 meses antes del diagnóstico.*

Subtipos de SII:

- SII con predominio de estreñimiento (SII-E): $> 25\%$ con evacuaciones tipo 1 o 2 de Bristol y $< 25\%$ con tipos 6 o 7. Las evacuaciones anormales se presentan usualmente con estreñimiento (tipos 1 o 2 de Bristol).
- SII con predominio de diarrea (SII-D): $> 25\%$ de tipo 6 o 7 de Bristol y $< 25\%$ con tipos 1 o 2. Las evacuaciones anormales se presentan usualmente con diarrea (tipos 6 o 7 de Bristol).
- SII con hábito intestinal mixto (SII-M): $> 25\%$ con tipo 1 o 2 de Bristol y $> 25\%$ con tipos 6 o 7. El paciente refiere que las evacuaciones anormales son usualmente con estreñimiento y diarrea.
- SII no clasificable (SII-NC): Pacientes con criterios para SII, pero con hábito intestinal que no puede clasificarse de manera certera dentro los grupos anteriores. Los pacientes reportan que son raras las evacuaciones anormales (tanto diarrea como estreñimiento).

En otro estudio, la dieta baja en FODMAPs normalizó los niveles de LPS bacterianos en las heces de los pacientes. Posteriormente, sobrenadantes fecales de pacientes con esta dieta fueron aplicados a ratas por vía intracolónica, con lo cual se revirtió la hipersensibilidad visceral y las alteraciones de la función de barrera epitelial en estos modelos animales.²⁰ Esta dieta, además, disminuyó la abundancia de bifidobacterias (lo cual es un efecto adverso), pero se contrarrestó con la administración simultánea de probióticos.²¹ En otro estudio, la mejoría de los síntomas con dieta baja en FODMAPs se asoció con cambios en el metaboloma, principalmente una reducción de histamina, lo que sugiere que los FODMAPs pueden asociarse con la activación inmune.²²

Tratamientos farmacológicos

Las estatinas pueden inhibir la producción de metano de las Archaeas, por lo cual una formulación de 42 mg/día de lovastatina lactona mostró reducción de dicho gas identificada mediante una prueba de aliento en pacientes con SII-E. No hubo cambios clínicos, pero el estudio no tuvo poder para estos parámetros, sólo se mostró una mejoría significativa en la frecuencia de las evacuaciones con 21 mg, lo cual es prometedor.²³ Finalmente, en una extensión del análisis de dos estudios de fase 3 con el recién aprobado eluxadolina (ELX) para SII-D, dos terceras partes de los pacientes que presentaron mejoría en el primer mes mantuvieron una respuesta sostenida por 6 meses, y menos del 20% de los que no respondieron alcanzaron esta respuesta a las 12 y 20 semanas.²⁴ En contraste, un meta-análisis reportó el abandono de los estudios del 8% de los sujetos debido a los efectos secundarios con ELX y un número necesario para hacer daño (NNH) significativo (NNH = 23, RR 1.9, IC 95%; 1.4-2.6). El riesgo de pancreatitis fue del 0.7% con ELX.²⁵

Financiamiento

Este artículo fue financiado, en parte, por los fondos para la investigación de la División de Investigación de la Facultad de Medicina de la UNAM y por PAPIIT IV200315 del Consorcio Mexicano para el Estudio del Microbioma-UNAM.

Conflicto de intereses

El autor ha recibido fondos de investigación de Alfa Wasserman, Nestle Ltd. y Nycomed/Takeda. Ha sido consultante para Alfa Wasserman, Commonwealth Laboratories, Inc., Commonwealth Diagnostics International, Inc., Janssen, Nestle Ltd. y Senosiain, y ponente para Alfa Wasserman, Commonwealth Diagnostics International, Inc., Janssen, Mayoli-Spindler y Takeda México.

Referencias

- Drossman DA. Functional gastrointestinal disorders: History, pathophysiology, clinical features and Rome IV. *Gastroenterology* 2016. doi:10.1053/j.gastro.2016.02.032. [Epub ahead of print].
- Whitehead WE, Palsson OS, van Tilburg MA, et al. Age but not sex affects the sensitivity of the Rome IV diagnostic criteria for IBS. *Gastroenterology* 2016;4:S-738.
- Almaro CV, Chey WD, Spiegel B. Burden of gastrointestinal symptoms in the United States: Results from a survey of over 71,000 Americans. *Gastroenterology* 2016;4:S831-S832.
- Peery AF, Martin C, Galanko J, et al. Colonic diverticula are associated with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2016;4:S230-S231.
- Yamada E, Inamori M, Uchida E, et al. Association between the location of diverticular disease and the irritable bowel syndrome: A multicenter study in Japan. *Gastroenterology* 2014;109:1900-5.
- Ward TL, Montassier E, Lekatz H, et al. Longitudinal changes in gut microbiota in patients with irritable Bowel syndrome. *Gastroenterology* 2016;4:S64.
- Bashashati M, Moossavi S, Rezaei N, et al. Colonic immune cells in irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2016;4:S951-S952.
- Schmulson MJ, Mejía Ríos LC, Rodríguez-Fandiño OA, et al. Increased number of tryptase-positive mast cells in the colonic mucosa of IBS patients in Mexico and its relation with perceived stress. *Gastroenterology* 2016;4:S949-S950.
- Jordan CM, Piskorz MM, Di Carlo MB, et al. Use of a serum cytokine panel in patients with irritable bowel syndrome (IBS) and healthy controls. *Gastroenterology* 2016;4:S949-S951.
- Bashashati M, Rezaei N, Shafieyou A, et al. Cytokine imbalance in irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil* 2014;26:1036-48.
- Remes Troche JM, Gálvez-Ríos S, Rivera-Gutiérrez XJ, et al. Anti-vinculin and anti-CdtB antibodies in Mexican subjects: A case control study. *Gastroenterology* 2016;4:S952.
- Rezaie A, Morales W, Marsh E, et al. Assessment of anti-vinculin and anti-CdtB antibodies in IBS subtypes. *Gastroenterology* 2016;4:S62.
- Pourmorady J, Rezaie A, Pimentel M, et al. The utility of measuring anti-cytolethal distending toxin b and anti-vinculin antibodies in a tertiary care motility practice: A free range experience. *Gastroenterology* 2016;4:S230.
- Morales W, Marsh E, Shari Chua K, et al. Effect of rifaximin treatment on anti-vinculin antibodies in IBS with diarrhea. *Gastroenterology* 2016;4:S695.
- Pflaum T, Milla PJ, Roecken C, et al. Structural and functional abnormality of the duodenal epithelial barrier in patients with IBS and food intolerance detected on confocal laser endomicroscopy. *Gastroenterology* 2016;4:S496.
- Ruchay Z, Roecken C, Moesinger M, et al. The impact of an exclusion diet on lymphocytic duodenitis in patients with IBS and food intolerance diagnosed on confocal laser endomicroscopy. *Gastrointest Endosc* 2016;83:AB447.
- Eswaran SL, Chey WD, Han-Markey T, et al. A United States, randomized, controlled trial comparing the low FODMAP diet vs. modified NICE guidelines in adults with IBS-D: Primary and key secondary endpoints. *Gastroenterology* 2016;4:S160.
- Rivera-Gutiérrez XJ, Gálvez-Ríos S, Amieva-Balmori M, et al. Intolerance and hypersensitivity during and after an inulin (fructan) breath test. A study in irritable bowel syndrome and healthy controls. *Gastroenterology* 2016;4:S-738.
- Rezaie A, Buresi M, Lembo A, et al. Hydrogen -and methane-based breath testing (BT) in gastrointestinal (GI) disorders: Report of the North American consensus meeting. *Gastroenterology* 2016;4:S97.
- Zhou S-Y, Eswaran SL, Wu X, et al. Low FODMAP diet modulates visceral nociception by changing gut microbiota and intestinal permeability in IBS. *Gastroenterology* 2016;4:S63-S64.
- Staudacher HM, Lomer M, Louis P, et al. The low FODMAP diet reduces symptoms in irritable bowel syndrome compared with placebo diet and the microbiota alterations may be prevented by probiotic co-administration: A 2x2 factorial randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2016;4:S230.

22. Vanner S, McIntosh K, Reed DE, et al. FODMAPs alter the metabolome and symptoms in irritable bowel syndrome patients. *Gastroenterology* 2016;4:S62-S63.
23. Gottlieb K, Wacher V, Sliman J, et al. SYN-010, a proprietary modified-release formulation of lovastatin lactone, lowered breath methane and improved stool frequency in patients with IBS-C: Results of a multi-center randomized double-blind placebo-controlled phase 2a trial. *Gastroenterology* 2016;4:S496-S497.
24. Chey WD, Andrae D, Dove LS, et al. A 1-month trial with eluxadoline for IBS-D predicts a durable response: Continuation analysis of response in two phase 3 studies. *Gastroenterology* 2016;4:S494-S495.
25. Shah ED, Rezaie A, Pimentel A. Evaluating the safety and efficacy of eluxadoline for treating diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: A meta-analysis. *Gastroenterology* 2016;4:S694.