

JAVIER SANTOS, MIEMBRO DEL GRUPO DE INVESTIGACIÓN EN FISIOLÓGÍA Y FISIOPATOLOGÍA DIGESTIVAS DEL VHIR

EN LOS ÚLTIMOS 10 AÑOS HA HABIDO UN AVANCE ESPECTACULAR SOBRE EL CONOCIMIENTO DE LA FISIOPATOLOGÍA DEL SII

El síndrome de intestino irritable (SII) es una enfermedad tradicionalmente definida como “funcional”, término con el que se describen las alteraciones sin causa conocida en el funcionamiento de los órganos.

La prevalencia del SII en España es notoriamente elevada, alcanzando entre el 8 y el 15% de la población, lo que supone unos cinco millones de personas afectadas, de las cuales solo una proporción consulta al médico por esta causa. Además de la pérdida de calidad de vida, la enfermedad supone un gasto sanitario cada vez más elevado, según indica el **Dr. Javier Santos**. La investigación llevada a cabo por su grupo de investigación revela la existencia de una base orgánica en el SII, evidencia corroborada por diversos grupos científicos. Los nuevos datos indican que *“la patología subyacente afecta tanto al intestino grueso como al delgado, por lo que justifica que el nombre de la enfermedad se refiera al intestino y no al colon, como ha venido siendo habitual”*, asevera Santos, quien también añade que *“la base orgánica del SII está fundamentada por dos elementos esenciales: los procesos microinflamatorios y la alteración de la permeabilidad de la barrera intestinal”*.

Microinflamación

“Los procesos microinflamatorios son observables en biopsias de pacientes y se manifiestan por un aumento de la celularidad inmunológica en la lámina propia del intestino, con la presencia de mastocitos, linfocitos, células plasmáticas y eosinófilos en estado activo” indica el investigador. Técnicas de microscopía electrónica demuestran que la activación de las células inmunitarias, particularmente la de los mastocitos, es un aspecto diferencial en las biopsias de personas con SII. *“Los mastocitos son células con un enorme potencial funcional, ya que, además de presentar decenas de receptores en su superficie, pueden ser activados de manera no específica. Aunque son conocidos por su capacidad de inducir reacciones alérgicas que pueden llegar a ser muy graves, su principal función está en la regulación de la inflamación fisiológica en numerosos tejidos, incluido el intestino, donde actúan sobre otras células inmunes”*, revela Santos, añadiendo que *“aunque el bloqueo farmacológico de todas sus funciones puede ser contraproducente, la modulación de algunas de ellas mediante compuestos específicos puede ofrecer beneficio”*. Esta noción y la observación de que existe degranulación en los mastocitos intestinales de los pacientes con SII justifican el uso de antihistamínicos y del cromoglicato disódico, un fármaco tradicionalmente utilizado para tratar el asma alérgica y que estabiliza la membrana del mastocito, impidiendo su degranulación. Este tratamiento mejora síntomas como el dolor abdominal y la incidencia de diarrea, comenta.

La barrera intestinal

La superficie del intestino está constituida por una capa formada por diferentes tipos de células, por encima de las cuales se encuentra una capa de mucosidad y las bacterias que forman la microbiota. EL doctor Santos afirma que *“un reciente avance en el SII, y que posiblemente sea aplicable a muchas otras enfermedades, es la constatación de que existe un trastorno en la permeabilidad de esta barrera”*. Las proteínas que forman las uniones intercelulares en la monocapa celular intestinal están ancladas a otras proteínas del citoesqueleto, lo que resulta en que los espacios intercelulares varíen de tamaño hasta 10.000 veces al día. *“Además de dinámico, este proceso es altamente selectivo, ya que en condiciones normales*



Además de la pérdida de calidad de vida, la enfermedad supone un gasto sanitario cada vez más elevado

no permite el paso de moléculas mayores de 4 o 5 kDa”, prosigue Santos. Esta selectividad permite separar lo propio de lo extraño, un precepto esencial en el ámbito de la inmunidad. Tanto el equipo del doctor como otros han descrito alteraciones a nivel molecular en la estructura de esta barrera, lo que resulta en una alteración en el paso de iones y solutos. *“Este trastorno de la permeabilidad es común a muchas enfermedades crónicas de naturaleza inflamatoria, como la de Crohn, la celiaquía o la artritis reumatoide, entre otras”*, apunta el investigador, quien prosigue indicando que *“el paso de sustancias que normalmente se encuentran en el intestino a través de una barrera anormalmente permeable supone que éstas entren en contacto con la lámina propia, donde se encuentra hasta el 60% de todas las células inmunitarias del organismo. La activación del sistema inmunológico por este mecanismo puede poner en marcha un proceso microinflamatorio localmente limitado, como es el caso del SII, o bien dar lugar a inmunidad en lugares distantes, dando lugar a otras enfermedades inflamatorias”*, asevera Santos.

Las alteraciones de la barrera intestinal se asocian a alteraciones en otras barreras, como la hematoencefálica, la cual también presenta hiperpermeabilidad en el SII. *“Esto podría explicar fenómenos neurológicos como la hiperalgesia y la alodinia, caracterizados por una sensibilidad anormalmente elevada a estímulos dolorosos de intensidad moderada o baja y que son visualizables a través de técnicas de neuroimagen en estos pacientes”*, revela el Dr. Santos. La hipersensibilidad visceral es una de las consecuencias de la

reducción del umbral del dolor y se relaciona con la presencia de mutaciones específicas en alrededor de 40 genes relacionados principalmente con la neurotransmisión. Santos afirma que *"aunque todavía no han sido desarrolladas técnicas no invasivas lo suficientemente sensibles para demostrar que en humanos los mecanismos moleculares responsables de la hiperpermeabilidad intestinal son los mismos que operan en la barrera hematoencefálica, es muy posible que este sea el caso, como sugieren estudios en animales"*. Este tipo de alteraciones en el SII pueden tener un origen central o periférico. En el primer caso la alteración en la percepción del dolor es pre-existente al SII mientras que en el segundo sería secundario a éste. *"Al menos el 50% de los pacientes con SII presentan otras patologías crónicas de dolor, como la fibromialgia, la fatiga crónica, la cefalea y el dolor pélvico y en las articulaciones temporo-mandibulares"*, asevera Santos. Esta asociación está actualmente siendo objeto de estudio intensivo por parte de diversos grupos de investigación, incluyendo el suyo. *"El SII también se asocia a una mayor incidencia de patologías neuropsiquiátricas, como ansiedad, depresión e irritabilidad"*. Aunque se desconoce cómo estos síntomas se asocian a la enfermedad, existe evidencia de que el tratamiento eficaz de la misma tiene un impacto favorable sobre dichos síntomas.

Al menos el 50% de los pacientes con SII presentan otras patologías crónicas de dolor

Microbiota y psicobióticos

El investigador indica que *"aunque se desconoce si la microbiota es un factor primario o secundario en el SII, es manifiesto que tiene un importante papel, ya que la disbiosis, o cambios cuantitativos y cualitativos en el crecimiento bacteriano, está relacionada con algunos síntomas específicos de la enfermedad"*. La abundancia de bacterias productoras de moco, como *Akkermansia ssp.*, y secretoras de ácidos grasos reguladores de la fisiología del epitelio intestinal, como *Faecalibacterium prausnitzii*, se encuentra disminuida en estos pacientes. *"La concurrencia de estas y otras alteraciones microbiológicas y de patologías neuropsiquiátricas como la ansiedad y la depresión, ha abierto la vía a los psicobióticos como potencial área para el tratamiento sintomático del SII"*, indica Santos. Se trata de probióticos que mejoran los síntomas psiquiátricos, asociados o no al SII, y que ya han demostrado cierto grado de beneficio en el tratamiento de la depresión. A pesar de que se desconoce su mecanismo de acción, *"ha sido recientemente demostrado que hasta un 10% de los metabolitos hallados en el líquido cefalorraquídeo son de origen bacteriano"*. Aunque algunos probióticos han demostrado eficacia sobre algunos síntomas del SII, *"sigue faltando información acerca de qué probióticos y qué combinaciones de los mismos son los más eficaces"*, sentencia el investigador. El uso de prebióticos como la fibra, la inulina o el almidón, los cuales favorecen específicamente el crecimiento

de algunas bifidobacterias, también proporciona cierto beneficio. *"En el caso de la inulina ha sido recientemente demostrado un beneficio adicional sobre el epitelio intestinal, independiente de su acción sobre la microbiota"*, resume Santos.

Como factor etiopatológico cabe también mencionar las gastroenteritis bacterianas severas, que *"aumentan un 10% el riesgo de desarrollar SII hasta 5 años después de la infección"*. Esto implica la existencia de una susceptibilidad cuyas causas son todavía desconocidas. En el caso de las infecciones parasitarias, como las causadas por *Entamoeba histolítica*, *"el aumento de riesgo es del 50%, una observación que ha sido pasada por alto durante años"*, advierte el científico. Las infecciones causadas por algunos tipos de *Blastocystis hominis*, un comensal fecal tradicionalmente considerado inofensivo, han empezado a ser tratadas sólo recientemente con el objetivo de prevenir la aparición del SII. También el sobrecrecimiento de hongos como *Candida ssp.* tiene un papel, *"tanto en la etiopatología del SII como en la ecología microbiana del intestino"*.

Biomarcadores

Existen diferentes grupos de biomarcadores con potencial aplicación clínica en el SII, incluyendo los relativos a prevención, diagnóstico y selección de tratamiento. Aunque algunos biomarcadores están ya en el mercado, otros están todavía en fase de desarrollo en el laboratorio del doctor. Estos últimos son marcadores de la barrera intestinal, *"por lo que también podrían ser útiles en otras enfermedades causadas por trastornos de permeabilidad"*. Su descubrimiento ha sido posible mediante estudios epigenéticos en el laboratorio del doctor, que han identificado microARNs en el intestino y en la circulación de los pacientes con SII y que juegan un papel relevante en la regulación genómica. Los grupos de citoquinas también ofrecen potencial como biomarcadores, como atestiguan investigaciones llevadas a cabo en el mismo laboratorio. *"A diferencia de lo que ocurre en enfermedades inflamatorias en las que prepondera la acción de uno de estos mediadores, en el SII las diferencias entre personas sanas y pacientes sólo son apreciables al considerar las citoquinas en su conjunto"*, lo cual es consistente con la noción de que existe un proceso inflamatorio. *"Estos biomarcadores pueden ayudar a estratificar a los pacientes y establecer un diagnóstico más preciso"*, según indica Santos.

Los biomarcadores identificados por metabolómica también ofrecen promesa, como ilustra un pequeño estudio en el que un grupo de ellos distingue con elevada sensibilidad a los pacientes con SII de los sanos y de los que presentan enfermedad de Crohn. El Dr. Santos manifiesta que *"en comparación con los criterios diagnósticos sintomáticos proporcionados por las directrices clínicas ROMA-IV, la combinación de diferentes categorías de biomarcadores*

La activación de las los mastocitos en la lamina propia es un factor clave en la patofisiología del SII

puede contribuir a mejorar la sensibilidad de la detección y orientar el tratamiento”.

Tratamientos farmacológicos

En su opinión, “los recientes avances en el entendimiento del SII ponen de manifiesto que se trata de una enfermedad mucho más compleja de lo que originalmente se creía”. Los espasmolíticos han estado durante años en la primera línea de la terapia sintomática, si bien no van dirigidos a tratar la causa de la enfermedad. Los antihistamínicos como la ebastina, el cromoglicato disódico y el ketotifén tratan el proceso inflamatorio intestinal. “Dada la relación entre la activación del mastocito y la permeabilidad intestinal, el uso de cromoglicato y de antihistamínicos tiene un impacto positivo sobre esta última”, indica Santos. En la regulación específica de la permeabilidad del intestino delgado la glutamina ha demostrado cierto grado de eficacia en ensayos de fase III. El investigador añade que “los antidepresivos, utilizados a dosis más bajas de las habituales en psiquiatría, son eficaces para tratar el dolor, ya que actúan sobre neurotransmisores relacionados con éste y con la peristalsis intestinal”. En la forma diarreica del SII, los antibióticos no absorbibles mejoran los síntomas, controlando el sobrecrecimiento bacteriano, un efecto que contrasta con el de los que actúan a nivel sistémico, los cuales pueden reactivar los síntomas.

“El estrés, las infecciones y la dieta son otros factores que también pueden reactivar la enfermedad”, puntualiza Santos. “La importancia de la dieta viene subrayada por la elevada frecuencia de intolerancias a la fructosa o al gluten en estos pacientes, pudiendo esta última existir en ausencia de celiaquía”, concluye el investigador. La dieta pobre en sacáridos y polioles fermentables (FODMAP) es un enfoque dirigido a eliminar la presencia de nutrientes que favorecen el crecimiento de bacterias productoras de sustancias volátiles como el metano y el ácido sulfhídrico, los cuales paralizan la musculatura lisa en el intestino, resultando en la sensación de distensión abdominal típicamente asociada al SII. +

En España puede haber hasta cinco millones de personas afectadas por el SII

