
TRASTORNOS FUNCIONALES INTESTINALES

DEL NIÑO AL ADULTO

Durante mucho tiempo, los trastornos funcionales intestinales han sido poco reconocidos, tanto por los profesionales sanitarios como por los propios enfermos.

Estos trastornos, que constituyen un conjunto de patologías diagnosticadas únicamente según criterios sintomáticos, se describen en detalle en la clasificación de la Fundación Roma¹. Su reciente actualización (Roma IV) favorece los estudios etiológicos y fisiopatológicos, así como la identificación de marcadores biológicos capaces de orientar el desarrollo de nuevas terapias y de un tratamiento personalizado. En este contexto, las poblaciones bacterianas intestinales representan un área de investigación activa, cuyos resultados –en ocasiones controvertidos– se exponen a continuación.

¹ Organización independiente sin ánimo de lucro que tiene por objetivo producir y divulgar conocimientos científicos relativos a los TFI, y clasificar los síntomas correspondientes (theromefoundation.org)

ÍNDICE



1

FISIOPATOLOGÍA

Los trastornos funcionales intestinales: un conjunto definido relacionado con la microbiota intestinal
P. 4

Enfoque en el eje intestino-cerebro
P. 8



2

LOS TFI: DEL LACTANTE AL ADULTO

En el recién nacido
P. 9

En niños y adolescentes
P. 11

En adultos
P. 13



3

¿CUÁL ES EL LUGAR DE LA MODULACIÓN DE LA MICROBIOTA?

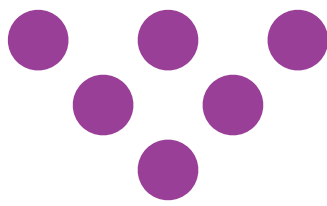
Modulación de la microbiota por FMT: resultados controvertidos
P. 14

La dieta sin FODMAP no es apta en todos los pacientes
P. 15

Probióticos:
¿qué aportan?
P. 17

PALABRA DE EXPERTO

Dr Marc Bellaiche P. 18



1

FISIOPATOLOGÍA

La microbiota intestinal: ¿un factor etiológico de los TFI o una vía para proponer una respuesta terapéutica a estos trastornos? A medida que se producen adelantos científicos, las dos hipótesis se confirman y se complementan. Sin embargo, recurrir a la clasificación diagnóstica tiene límites en la práctica clínica y da lugar a un retraso frecuente en el diagnóstico. Queda por definir los mecanismos implicados en la relación microbiota-TFI, incluidos los fenómenos neuroendocrinos relacionados con el eje cerebro-intestino.

Los trastornos funcionales intestinales: un conjunto definido relacionado con la microbiota intestinal

UN CAMBIO DE PERSPECTIVA

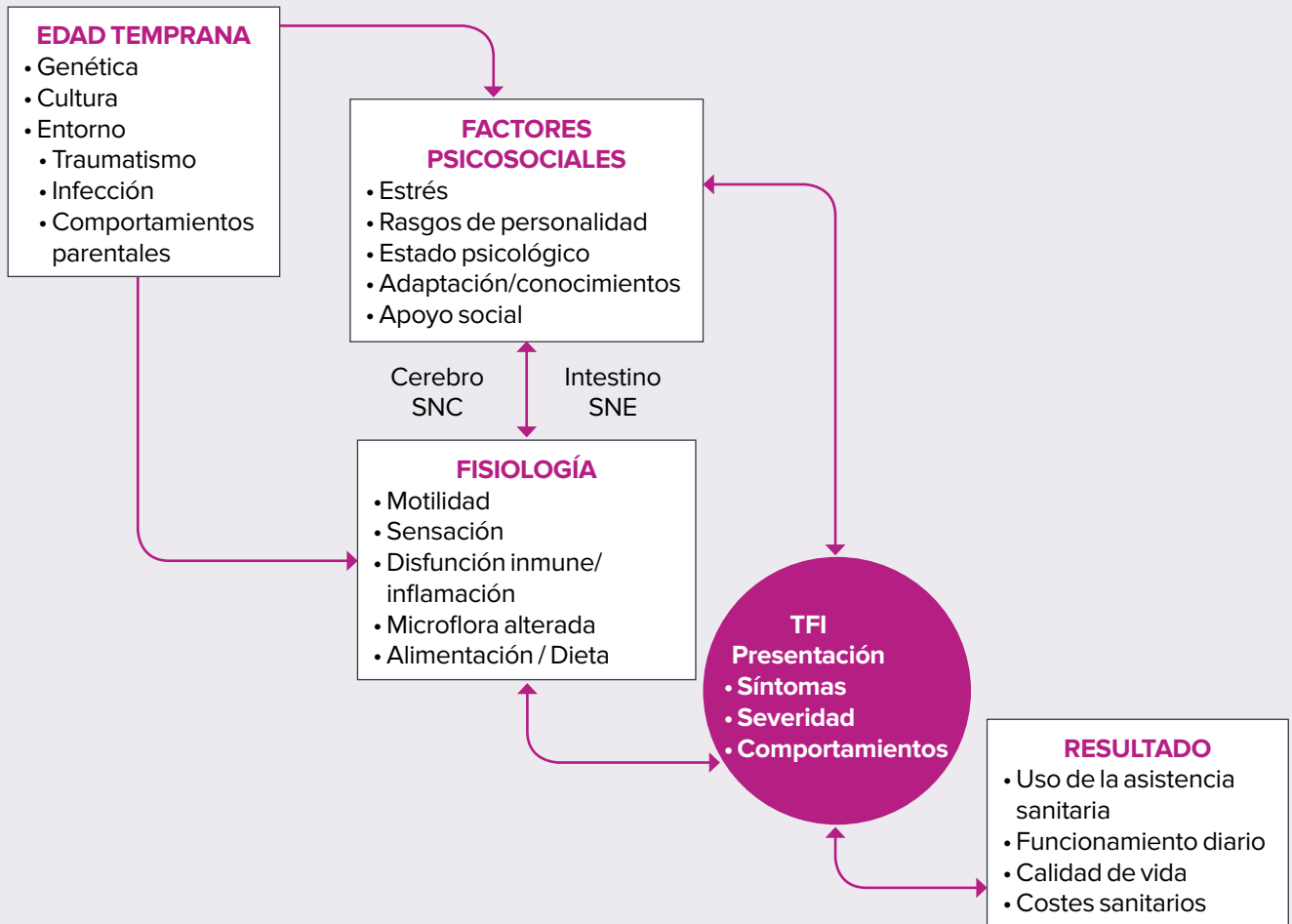
Los trastornos funcionales intestinales, percibidos como vergonzosos en numerosas culturas, se consideraron durante mucho tiempo como parte de la vida privada y relacionados con el estrés y las emociones más que como un trastorno orgánico fácilmente identificable. Esta perspectiva cambió positivamente en la década de 1960 gracias al progreso técnico y científico: los trabajos sobre la etiología y la fisiopatología de los TFI sentaron las bases de la comprensión orgánica de los TFI. Las décadas siguientes permitieron desprenderse de una visión “totalmente fisiológica” y profundizar en los procesos psicosociales relacionados antes de establecer finalmente el modelo biopsicosocial moderno de referencia.

ROMA, CUNA DE LA CLASIFICACIÓN

En la cuarta edición de su manual de referencia (Roma IV), la Fundación Roma propone una definición de los TFI diseñada de forma colaborativa por un comité de expertos: se trata de trastornos de la interacción intestino-cerebro, concretamente un “grupo de trastornos clasificados por síntomas gastrointestinales, relacionados con una combinación de lo siguiente: alteración de la motilidad, hiper-



FIGURA 1:
CONCEPTUALIZACIÓN BIOPSIOSOCIAL DE LA PATOGENESIS, EXPERIENCIA CLÍNICA Y EFECTOS DE LOS TFI:
UN MODELO QUE COMBINA ALTERACIONES NEUROGASTROENTEROLÓGICAS E INTERACCIONES ENTRE EL
CEREBRO Y LOS INTESTINOS².



sensibilidad visceral, alteración de la función mucosa e inmunitaria, modificación de la microbiota intestinal y alteración de las funciones del sistema nervioso central (SNC)”. El resultado de esta reflexión permite no solo proponer una clasificación precisa de los TFI, sino también justificar su estudio y su tratamiento.

53 TIPOS DE TFI

El sistema de clasificación Roma IV se basa en criterios sintomáticos agru-

pados por región anatómica (esofágica, gastroduodenal, intestinal, biliar y anorrectal). Sin embargo, la localización sintomatológica por sí sola no es suficiente, especialmente en el caso del síndrome del intestino irritable (SII en español, IBS en inglés de *Irritable Bowel Syndrome*), las dispepsias funcionales o el síndrome de dolores abdominales (difíciles de ubicar y sujetos a efectos globales resultantes de la desregulación de las vías de señalización entre los sistemas nervioso central

y entérico) mediado por el sistema nervioso central. Sus 33 categorías para adultos y 20 para bebés, niños y adolescentes garantizan un diagnóstico preciso y facilitan el establecimiento de un tratamiento personalizado. A este respecto, la Fundación Roma insiste en la importancia de no limitar las estrategias terapéuticas a la farmacoterapia y preconiza un enfoque biopsicosocial para responder a la variabilidad de los casos y a las expectativas de los pacientes con TFI.

² Drossman D. *Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV*. Gastroenterology. 2016 Feb 19

FIGURA 2: LOS TFI SEGÚN ROMA IV²

A. Trastornos esofágicos

- A1. Dolor torácico funcional
- A2. Pirosis funcional
- A3. Hipersensibilidad al reflujo
- A4. Globus
- A5. Disfagia funcional

B. Trastornos gastroduodenales

- B1. Dispepsia funcional
 - B1a. Síndrome de dolor posprandial (SDP)
 - B1b. Síndrome de dolor epigástrico (SDE)
- B2. Trastornos por eructos
 - B2a. Eructos supragástricos excesivos
 - B2b. Eructos gástricos excesivos
- B3. Trastornos por náuseas y vómitos
 - B3a. Síndrome crónico de náuseas y vómitos (SCNV)
 - B3b. Síndrome de vómitos cíclicos (SVC)
 - B3c. Síndrome de hiperemesis canabinoide (SHC)
- B4. Síndrome de rumiación

C. Trastornos intestinales

- C1. Síndrome del intestino irritable (SII)
 - SII con predominio del estreñimiento (SII-E)
 - SII con predominio de la diarrea (SII-D)
 - SII con hábitos intestinales mixtos (SSI-M)
 - SII no clasificado (SII-NC)
- C2. Estreñimiento funcional
- C3. Diarrea funcional
- C4. Flatulencia / distensión abdominal funcional
- C5. Trastorno funcional intestinal sin especificar
- C6. Estreñimiento inducido por opiáceos

D. Trastornos de dolor gastrointestinal mediados centralmente

- D1. Síndrome de dolor abdominal mediado centralmente (SDAMC)
- D2. Síndrome intestinal por narcóticos (SIN)/ hiperalgesia gastrointestinal inducida por opiáceos

E. Trastornos de la vesícula biliar y del esfínter de Oddi (EO)

- E1. Dolor biliar
 - E1a. Trastorno funcional de la vesícula biliar
 - E1b. Trastorno funcional del EO biliar
- E2. Trastorno funcional del EO pancreático

F. Trastornos anorrectales

- F1. Incontinencia fecal
- F2. Dolor funcional anorrectal
 - F2a. Síndrome del elevador del ano
 - F2b. Dolor funcional anorrectal sin especificar
 - F2c. Proctalgia fugaz
- F3. Trastornos funcionales de la defecación
 - F3a. Propulsión defecatoria inadecuada
 - F3b. Defecación disinérgica

G. Trastornos funcionales gastrointestinales pediátricos: recién nacido / niño pequeño

- G1. Regurgitación del lactante
- G2. Síndrome de rumiación
- G3. Síndrome de vómitos cíclicos (SVC)
- G4. Cólico del lactante
- G5. Diarrea funcional
- G6. Disquecia del lactante
- G7. Estreñimiento funcional

H. Trastornos funcionales gastrointestinales pediátricos: niño mayor / adolescente

- H1. Trastornos de náuseas y vómitos funcionales
 - H1a. Síndrome de vómitos cíclicos (SVC)
 - H1b. Náuseas funcionales y vómitos funcionales
 - H1b1. Náuseas funcionales
 - H1b2. Vómitos funcionales
 - H1c. Síndrome de rumiación
 - H1d. Aerofagia
- H2. Trastornos funcionales de dolor abdominal
 - H2a. Dispepsia funcional
 - H2a1. Síndrome de dolor posprandial
 - H2a2. Síndrome de dolor epigástrico
 - H2b. Síndrome del intestino irritable (SII)
 - H2c. Migraña abdominal
 - H2d. Dolor abdominal funcional sin especificar
- H3. Trastornos funcionales de la defecación
 - H3a. Estreñimiento funcional
 - H3b. Incontinencia fecal no retentiva

LA MICROBIOTA: UN PROTAGONISTA INTESTINAL DE PRIMERA IMPORTANCIA^{3,4}

La microbiota intestinal ejerce una influencia compleja en el metabolismo, la nutrición y las funciones inmunitarias del huésped, y su alteración desempeña un papel fundamental en los TFI. La disbiosis se ha estudiado especialmente en el SII y los estudios en animales han demostrado que este desequilibrio estaría implicado en la hipersensibilidad visceral observada (a través de los ácidos biliares endoluminales), así como en los trastornos motores intestinales por la expresión de enzimas implicadas en

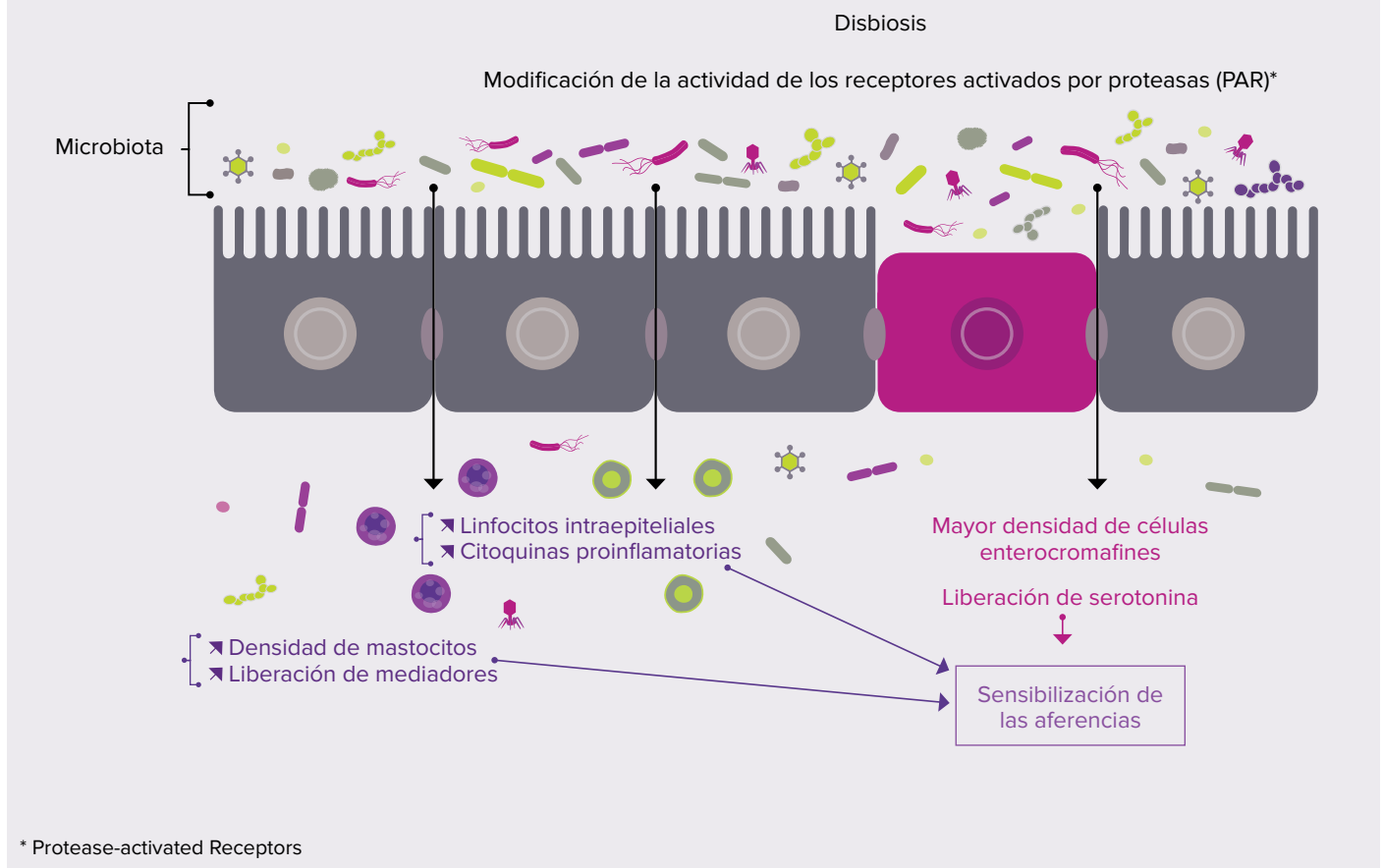
la síntesis de neuromoduladores (por ejemplo, el ácido gamma-aminobutírico [GABA]) y los productos de fermentación cólica (gases o ácidos grasos de cadena corta AGCC). Por último, la disbiosis puede favorecer la alteración de la barrera intestinal: una mayor permeabilidad intestinal podría facilitar el paso de antígenos bacterianos responsables de una inflamación de bajo grado que conduce a una sensibilización de las aferencias sensitivas del sistema nervioso entérico.

UN ENFOQUE PROMETEDOR

La heterogeneidad de los TFI y los resultados contradictorios relativos a

la composición bacteriana en función de los estudios y de las metodologías empleadas todavía impiden utilizar la microbiota y sus metabolitos como marcador válido de diagnóstico, seguimiento de la progresión de la enfermedad o respuesta al tratamiento. Sin embargo, la literatura científica confirma la importancia de la diversidad y composición de la microbiota intestinal en la fisiopatología de los TFI y, por consiguiente, los efectos potenciales de las estrategias relacionadas con la modulación de las poblaciones bacterianas intestinales.

FIGURA 3:
RELACIONES FISIOPATOLÓGICAS ENTRE LA DISBIOSIS, EL AUMENTO DE LA PERMEABILIDAD INTESTINAL Y LA HIPERSENSIBILIDAD⁴



³ Ringel Y. *The Gut Microbiome in Irritable Bowel Syndrome and Other Functional Bowel Disorders*. Gastroenterol Clin North Am. 2017 Mar.

⁴ Marteau P, Doré J. *Le microbiote intestinal, un organe à part entière*. John Libbey Eurotext. 2017

Enfoque en el eje intestino-cerebro^{4, 5, 6}

Los trastornos psíquicos influyen en el desarrollo de los TFI y viceversa, por conducto del eje intestino-cerebro. En este contexto, la microbiota intestinal podría modificar la manifestación de síntomas psiquiátricos.

INTESTINO-CEREBRO: COMUNICACIÓN BIDIRECCIONAL

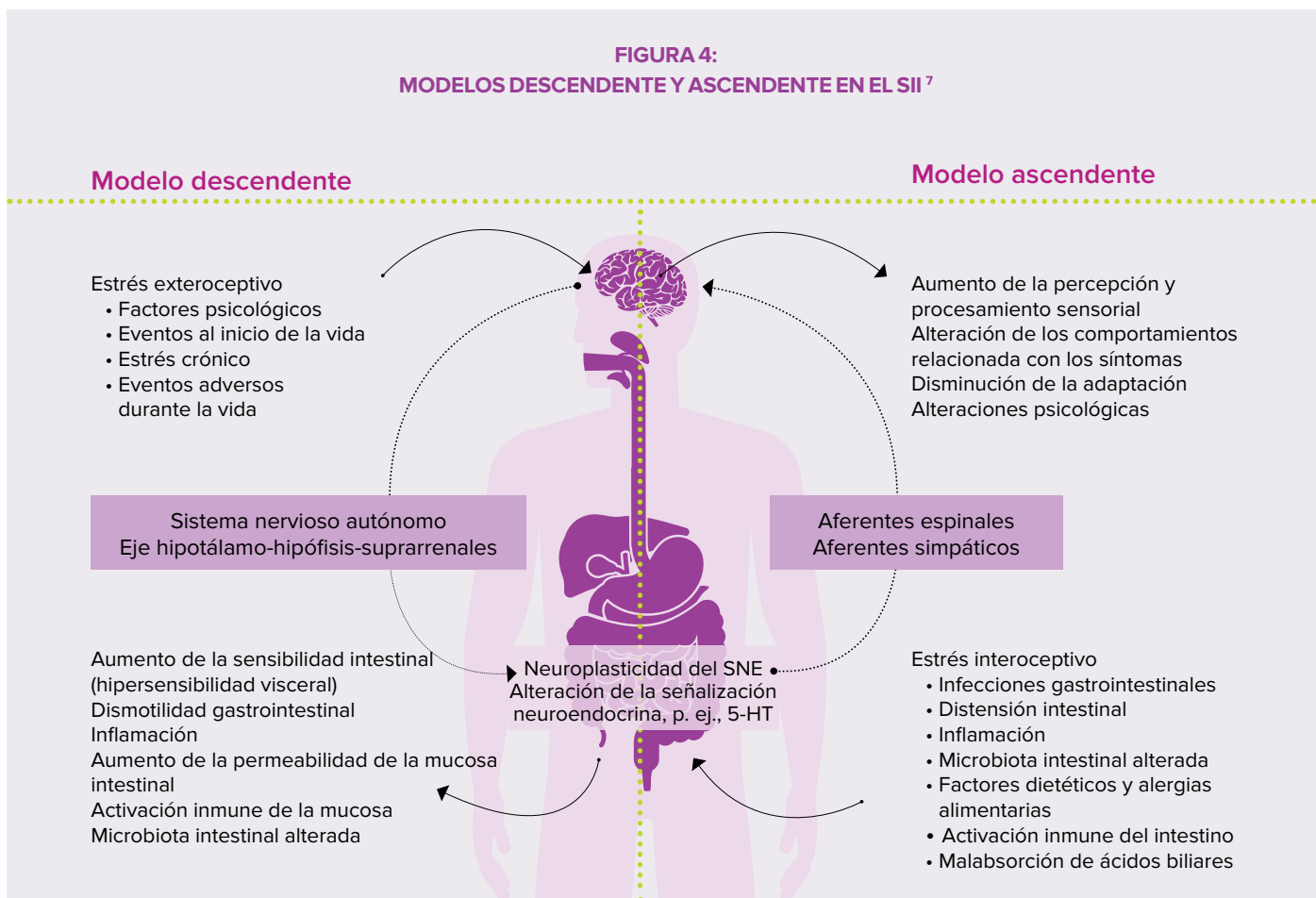
Los factores psicológicos y psicosociales son importantes en la comprensión de la fisiopatología de los TFI ya que los trastornos psíquicos (ansiedad, depresión, neurosis...) son comorbilidades frecuentes en pacientes con TFI. Sin embargo, es difícil saber si los primeros ocasionan los segundos, o a la inversa. De hecho,

los estudios recientes apuntan con frecuencia a una bidireccionalidad y, por lo tanto, a una influencia recíproca. A nivel visceral, los intercambios dependen del sistema nervioso entérico y de las sustancias producidas por las bacterias intestinales (AGCC, metabolitos...). A nivel central, las estructuras implicadas serían las del sistema motor emocional (córtex del cíngulo anterior, hipocampo, hipotálamo...).

PAPEL DEL EJE INTESTINO-CEREBRO EN EL SII

Se ha demostrado en modelos animales que la comunicación bidireccional se alteraba en sujetos con SII, si bien no se han esclarecido los mecanismos que permiten el diálogo entre la microbiota y el cerebro. No obstante, se han identificado numerosos elementos que parecen contribuir al mismo: la microbiota envía señales al SNC a través de las células endocrinas intestinales (liberación de serotonina), las células dendríticas y los linfocitos B (liberación de citoquinas), los productos del metabolismo bacteriano (AGCC, GABA, etc.) y la estimulación de las aferencias vagales. Por otro lado, el estrés y las emociones afectan a la composición de la microbiota a través de las hormonas del estrés y el sistema nervioso simpático.

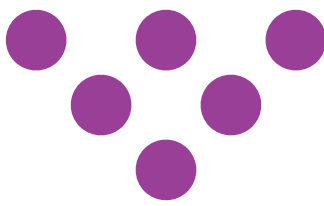
FIGURA 4: MODELOS DESCENDENTE Y ASCENDENTE EN EL SII⁷



⁵ G. De Palma, S. Collins, P. Bercik. *The microbiota-gut-brain axis in functional gastrointestinal disorders*. Gut Microbes. 2014 May-Jun

⁶ Fukui H, Xu X, Miwa H. *Role of Gut Microbiota-Gut Hormone Axis in the Pathophysiology of Functional Gastrointestinal Disorders*. J Neurogastroenterol Motil. 2018 Jul 30

⁷ Devanarayana NM, Rajindrajith S. *Irritable bowel syndrome in children: Current knowledge, challenges and opportunities*. World J Gastroenterol. 2018 Jun 7



2

LOS TFI: DEL LACTANTE AL ADULTO

Los trastornos funcionales intestinales pueden manifestarse desde el comienzo de la vida. Las patologías predominantes varían en función de la edad, pero siempre vienen acompañadas por una marcada implicación de la microbiota intestinal.

En el recién nacido

Principal TFI del lactante: el cólico. Este trastorno, cuya fisiopatología es mal conocida, podría tener su origen en la microbiota y requiere de nuevas estrategias terapéuticas, ya que los tratamientos habituales ofrecen una eficacia variable de un bebé a otro.

UNA PATOLOGÍA MAL DEFINIDA

El cólico del lactante, con una prevalencia estimada entre el 5% y el 28% según los estudios, es un síndrome benigno caracterizado por crisis de llanto recurrentes, a menudo acompañadas de síntomas corporales: puños cerrados, piernas levantadas y enrojecimiento facial. Estos síntomas se manifiestan normalmente hacia la edad de dos semanas, con un pico de severidad entre las 5 y 8 semanas, y suelen resolverse espontáneamente hacia la edad de 4 meses. Su patogénesis sigue siendo confusa y el diagnóstico actual se basa en los criterios de Roma IV. Las causas orgánicas no representan más que una pequeña parte de la etiología (5%). Es probable que influyan otros factores tales como la alergia a las proteínas de la leche de vaca, tensiones y ansiedad familiares, etc.

LOS TRATAMIENTOS ACTUALES

La diversidad de las causas hace que el tratamiento sea complejo, lo que incita

a diversificar las opciones terapéuticas y conduce a un tratamiento inespecífico. Los principales enfoques actuales son: farmacología (protector gástrico, antiespasmódicos...), alimentación (die-



tas modificadas, principalmente fórmulas a base de hidrolizado de caseína, lactosuero o leche de soja...), técnicas conductuales (quiropática, menor estimulación del bebé...), así como ciertos probióticos.

HIPÓTESIS ETIOLÓGICAS INNOVADORAS EN TORNO A LA MICROBIOTA⁸

Por el contrario, un equipo internacional propone tres hipótesis etiológicas que podrían conducir a nuevas vías terapéuticas: en primer lugar, la inmadurez de la circulación enterohepática y de la acción de los ácidos biliares podría dar lugar a una mala absorción de grasas y otros nutrientes, al igual que efectos secundarios potenciales en la microbiota intestinal. Por otro lado, la disbiosis intestinal provocaría un aumento de la fermentación de nutrientes y una reducción de las concentraciones de ácidos biliares deshidrolizados en el colon. Por último, la inmadurez del sistema nervioso entérico provocaría anomalías de las funciones motoras y sensoriales en el intestino y el colon. La futura caracterización de estos tres mecanismos, los cuales presentan numerosas interacciones potenciales, puede conducir a un diagnóstico más específico y a un tratamiento personalizado basado en biomarcadores específicos.

⁸ Camilleri M, Park S, Scarpato E, et al. Exploring hypotheses and rationale for causes of infantile colic. *Neurogastroenterol Motil.* 2017 Feb

TABLA 1:
PRINCIPALES TFI Y DISBIOSIS ASOCIADAS

PATOLOGÍAS Y SÍNTOMAS ASOCIADOS	DISBIOSIS OBSERVADA	
	FILO/CLASE/ORDEN/FAMILIA	GÉNERO
<p>Cólico del lactante⁸</p> <p>Llanto, agitación o irritabilidad recurrentes o prolongadas, sin causa específica</p>	<p><i>Proteobacteria</i> ▲ <i>Bacteroidetes</i> ▼ <i>Firmicutes</i> ▼</p>	<p><i>Lactobacillus</i> ▼* <i>Bifidobacterium</i> ▼ Bacterias productoras de butirato ▼ Bacterias coliformes ▲ <i>Klebsiella</i> ▲ <i>Serratia</i> ▲ <i>Vibrio</i> ▲ <i>Escherichia</i> ▲ <i>Enterobacter aerogenes</i> ▲ <i>Yersinia</i> ▲ <i>Pseudomonas</i> ▲</p>
<p>SII infantil⁷</p> <p>Dolores abdominales, aliviados por la defecación, acompañados de alteraciones de la consistencia de las heces (ya sea diarrea, estreñimiento o incluso la combinación de los dos) y de su frecuencia</p>	<p>Relación <i>Firmicutes</i>/ <i>Bacteroidetes</i> ▲ <i>Enterobacteriaceae</i> ▲ <i>Clostridiales</i> ▼</p>	<p><i>Veillonella</i> ▲ <i>Dorea</i> ▲ <i>Bifidobacterium</i> ▼ <i>Collinsella</i> ▼ <i>Haemophilus parainfluenzae</i> ▲</p>
<p>SII del adulto⁹</p> <p>Combinación de dolores abdominales crónicos o de molestias abdominales, flatulencia y trastornos del tránsito (ya sea diarrea, estreñimiento o incluso la combinación de los dos)</p>	<p><i>Enterobacteriaceae</i> ▲ <i>Lactobacillales</i> ▲ Relación <i>Firmicutes</i>/<i>Bacteroidetes</i> ▼○▲** <i>Ruminococcaceae</i> ▲</p>	<p><i>Lactobacillus</i> ▼○▲** <i>Bifidobacterium</i> ▼ <i>Ruminococcus</i> ▲ <i>Methanogens</i> ▼ <i>Veillonella</i> ▲ <i>Faecalibacterium</i> ▼</p>
<p>Estreñimiento crónico del adulto¹⁰</p> <p>Defecación insatisfactoria, debido a evacuaciones poco frecuentes, a dificultades para defecar, o a ambas</p>		<p><i>Bacteroides</i> ▲ <i>Bifidobacterium</i> ▲ <i>Clostridium difficile</i> ▲ <i>Lactobacillus</i> ▼ <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> ▼</p>

* Cabe señalar que existen varias particularidades: algunos lactobacilos se encuentran únicamente en niños sanos (*L. acidophilus*) y otros solamente en niños que sufren cólicos (*L. brevis* y *L. lactis*)

** En función de los estudios

⁹ Citado en Rodiño-Janeiro BK, Vicario M, Alonso-Cotoner C, Pascua-García R, Santos J. A Review of Microbiota and Irritable Bowel Syndrome: Future in Therapies. Adv Ther. 2018 Mar

¹⁰ Zhao Y, Yu YB. Intestinal microbiota and chronic constipation. Springerplus. 2016 Jul 19;5(1):1130. doi: 10.1186/s40064-016-2821-1. eCollection 2016. Review

Parthasarathy G, Chen J, Chen X, Chia N, O'Connor HM, Wolf PG, Gaskins HR, Bharucha AE. Relationship Between Microbiota of the Colonic Mucosa vs Feces and Symptoms, Colonic Transit, and Methane Production in Female Patients With Chronic Constipation. Gastroenterology. 2016 Feb;150(2):367-79.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2015.10.005. Epub 2015 Oct 13. Citado en Cao H, Liu X, An Y. Dysbiosis contributes to chronic constipation development via regulation of serotonin transporter in the intestine. Sci Rep. 2017 Sep 4

En niños y adolescentes⁷

Entre los TFI del niño, los dolores abdominales funcionales adoptan diversas formas que conviene identificar correctamente para elegir un tratamiento adecuado. En numerosos casos, estos dolores se deben al síndrome del intestino irritable.

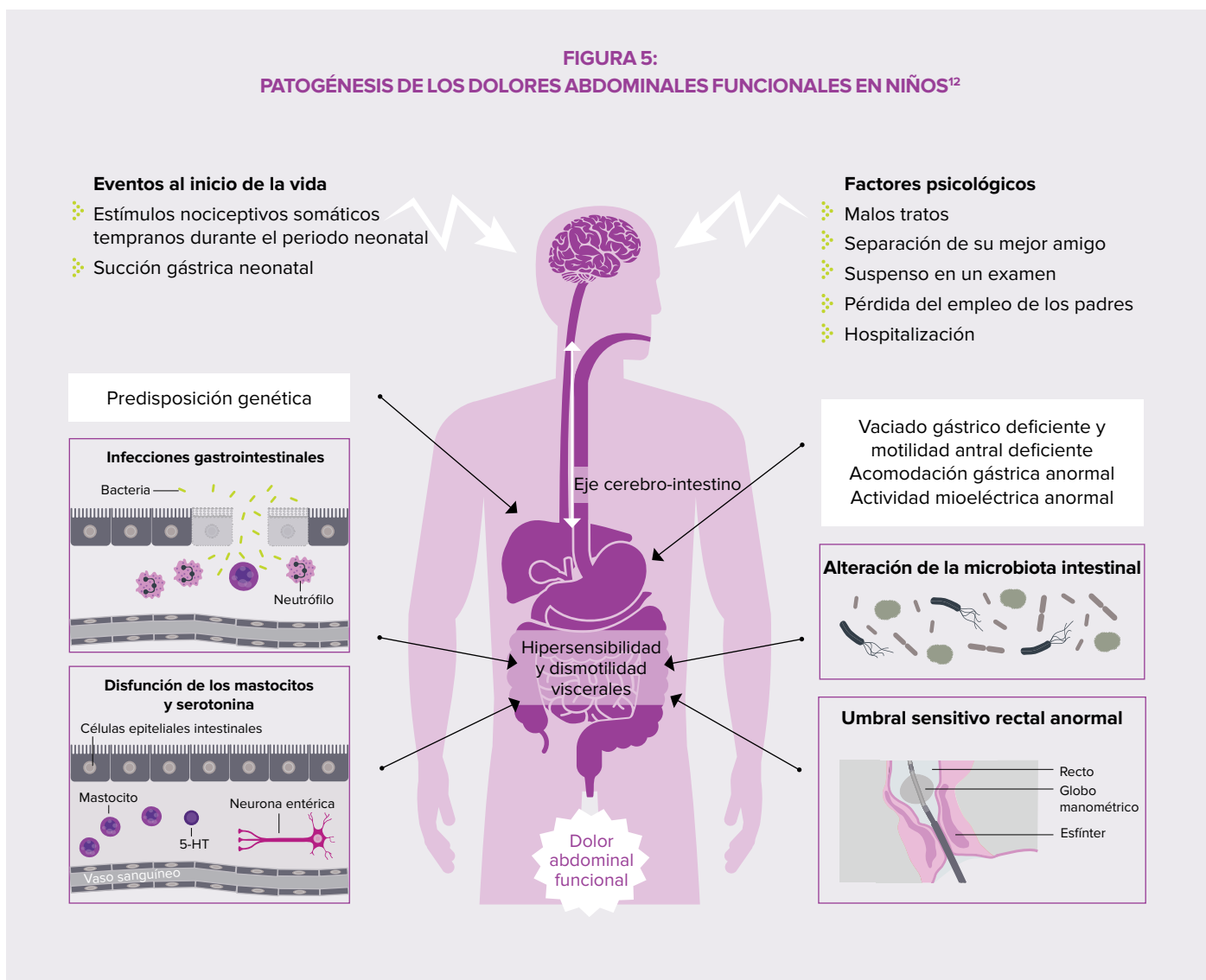
FISIOPATOLOGÍA DE LOS DOLORES ABDOMINALES FUNCIONALES¹¹

Los dolores abdominales funcionales son uno de los síntomas más frecuentes en niños, con una preva-

lencia mundial estimada del 13,5 % en 2014. La mayoría de las causas son funcionales y suponen cambios en las sensaciones viscerales (hiperalgia) y una motilidad gastrointestinal alterada. Las primeras se traducen

en incomodidad y dolores, las segundas en diarrea o estreñimiento, náuseas, flatulencia, distensión... La diversidad de los síntomas observados ha llevado a la Fundación Roma a distinguir 4 grandes categorías de dolores abdominales funcionales en niños: el síndrome del intestino irritable, la dispepsia funcional, la migraña abdominal y los dolores abdominales funcionales que no entran en ninguna de las categorías anteriores.

FIGURA 5:
PATOGÉNESIS DE LOS DOLORES ABDOMINALES FUNCIONALES EN NIÑOS¹²



¹¹ Korterink JJ, Diederik K, Benninga MA, Tabbers MM. *Epidemiology of pediatric functional abdominal pain disorders: a meta-analysis*. PLoS One. 2015 May 20;10(5):e0126982. doi: 10.1371/journal.pone.0126982. eCollection 2015

¹² Korterink J, Devanarayana NM, Rajindrajith S, Vlieger A, Benninga MA. *Childhood functional abdominal pain: mechanisms and management*. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2015 Mar

SII: ¿UNA PERCEPCIÓN CULTURAL?

A pesar de ser el TFI más frecuente en niños y representar un auténtico reto para la salud pública a escala mundial, el síndrome del intestino irritable sigue siendo mal conocido. De hecho, la mera percepción del mismo parece variar significativamente según los países y los estudios, puesto que las prevalencias varían del 5,1% en los Estados Unidos al 22,6% en Turquía, pasando por un rango del 2,8% al 25,7% en algunos países asiáticos. Si bien estas diferencias pueden deberse a particularidades locales, es más probable que se deban a interpretaciones variables de los criterios diagnósticos de Roma IV en función de las culturas, a diferencias de percepción del dolor y a lo que se considera como una verdadera patología y no como una simple modificación del tránsito intestinal.

SII PEDIÁTRICO: TRATAMIENTO INTEGRAL

El SII, caracterizado por una menor diversidad de la microbiota digestiva (principalmente en el contacto con la mucosa), un aumento de ciertas *Clostridies* y *Firmicutes* (*Veillonella*) y una disminución de las bifidobacterias (Tabla 1), representa entre el 40 y el 45% de los TFI en niños. Para su tratamiento, la educación terapéutica de los padres ocupa un



lugar destacado, dado que su ansiedad puede tener repercusiones importantes tanto en la severidad de los síntomas como en la eficacia del tratamiento, ya sea farmacológico o no. Los medicamentos habituales son los mismos que para el SII del adulto: estimulantes de la motilidad intestinal, antiespasmódicos, antiácidos, antihistamínicos, fármacos antirreflujo, etc., cuya eficacia no ha sido estudiada. Entre los tratamientos no far-

macológicos, una reseña de la literatura científica sugiere que algunos enfoques psicológicos (imágenes mentales, hipnosis, terapia cognitivo-conductual, práctica del yoga) podrían ayudar a un mayor bienestar del niño. La utilización de probióticos también constituye una opción terapéutica prometedora, habida cuenta de las alteraciones de la microbiota identificadas en pacientes jóvenes con SII.

PREDISPOSICIÓN Y PREVENCIÓN

Existe una multitud de factores de predisposición al SII: sexo biológico, edad, factores psicológicos, traumatismos neonatales, infecciones gastrointestinales, asma y afecciones atópicas, dieta, factores socioeconómicos, familiares y ambientales... Algunos pueden constituir ejes potenciales para la implementación de medidas preventivas que tendrían por objetivo la reducción de la prevalencia de los trastornos en niños y en adultos debilitados durante su infancia, al igual que de los costes sanitarios individuales y a escala de la sociedad. Es responsabilidad de los diferentes sistemas sanitarios priorizar sus orientaciones y sus actuaciones en función de los riesgos, necesidades y posibilidades.



En adultos^{13, 14, 15}

La diarrea funcional, las flatulencias y, sobre todo, el SII y el estreñimiento funcional son los TFI observados en adultos. Al igual que ocurre en los niños, no queda clara su etiología.

SUBTIPOS DEL SII SEGÚN ROMA IV

- SII-D (predomina la diarrea)
- SII-E (predomina el estreñimiento)
- SII-M (situaciones mixtas)
- SII-NC (no clasificado)

Aunque los mecanismos fisiopatológicos correspondientes a un subtipo en lugar de a otro siguen siendo confusos, las diferencias clínicas dejan entrever la existencia de marcadores biológicos específicos, susceptibles de orientar el diagnóstico y el tratamiento.

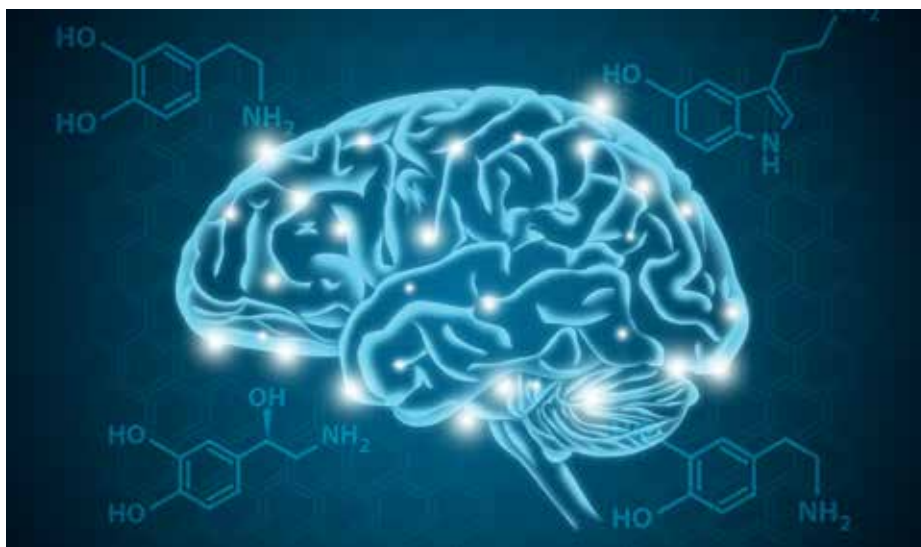
FIRMA BACTERIANA

Un equipo italiano formuló la hipótesis de que los marcadores bacterianos y biológicos (AGCC) podrían emplearse para distinguir los diferentes subtipos de SII, trastorno que afecta a entre el 7 % y el 21 % de la población general, según el país considerado. La caracterización de muestras fecales de 40 pacientes con SII (5 muestras tomadas con 4 semanas de diferencia) demostró que algunas especies bacterianas permitían discriminar los diferentes subtipos de SII: en concreto, se observó un número predominante de bacterias pertenecientes a las familias *Ruminococcaceae* y *Lachnospiraceae* en el subtipo SII-E en comparación con el subtipo SII-D. Las concentraciones fecales de AGCC parecen ser también marcadores eficaces para distinguir los diferentes subtipos: entre otras, las concentraciones fecales de acetato, butirato, propionato y valerato son significativamente mayores en pacientes en los que predomina la dia-

rrrea en comparación con pacientes con tendencia al estreñimiento. Por último, para cada subtipo patológico, podría existir una correlación entre las firmas bacterianas identificadas y determinadas concentraciones fecales de AGCC y citoquinas, así como la consistencia de las heces.

ESTREÑIMIENTO CRÓNICO: LA VÍA DE LA SEROTONINA (5-HT)

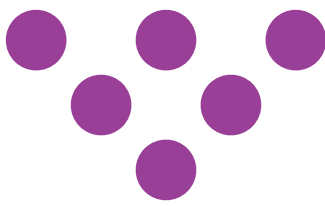
El estreñimiento crónico en adultos, mencionado con menor frecuencia, afecta del mismo modo a la calidad de vida. Según los estudios, el trastorno afecta a entre el 2 % y el 20 % de la población y con frecuencia viene acompañado de disbiosis intestinal y supone interacciones transmitidas por hormonas. Un equipo internacional se ha interesado en la serotonina, un neurotransmisor fundamental del eje intestino-cerebro que estaría implicado en la motilidad gastrointestinal. La serotonina es producida en un 95 % por las células enterocromafines y su concentración podría ser regulada por la microbiota intestinal vía la expresión del transportador de serotonina (SERT). Los trasplantes fecales de sujetos con estreñimiento crónico y de personas sanas a ratones con una microbiota reducida mediante antibioterapia permitieron comprobar esta hipótesis. Los ratones trasplantados presentaron rápidamente una reducción del peristaltismo intestinal, parámetros de defecación anormales, sobreexpresión de SERT en el colon y reducción de la concentración de serotonina. La caracterización de las poblaciones bacterianas en estos ratones mostró una reducción de los géneros *Clostridium*, *Lactobacillus*, *Desulfovibrio* y *Methylobacterium* y un aumento de los géneros *Bacteroides* y *Akkermansia*. Según los investigadores, esta disbiosis acentuada podría producir una regulación positiva de la expresión de SERT y, como consecuencia, una mayor recaptación de serotonina responsable de la disminución de la motilidad intestinal.



¹³ Cao H, Liu X, An Y. Dysbiosis contributes to chronic constipation development via regulation of serotonin transporter in the intestine. *Sci Rep*. 2017 Sep 4

¹⁴ Gargari G, Taverniti V, Gardana C. Fecal Clostridiales distribution and short-chain fatty acids reflect bowel habits in irritable bowel syndrome. *Environ Microbiol*. 2018 May 11

¹⁵ Chey WD, Kurlander J, Eswaran S. Irritable bowel syndrome: a clinical review. *JAMA*. 2015 Mar 3;313(9):949-58. doi: 10.1001/jama.2015.0954



3

¿CUÁL ES EL LUGAR DE LA MODULACIÓN DE LA MICROBIOTA?

Trasplante fecal, dieta específica, suplementos de probióticos... Si bien las perspectivas son alentadoras, las conclusiones de ciertas publicaciones dejan entrever no solo la complejidad de la cuestión, sino también sus límites.



EFICACIA REAL CONTRA LA DISBIOSIS

Un estudio danés de 2016 demostró la eficacia del trasplante fecal en la disbiosis de pacientes con SII y puso de manifiesto una mejora significativa de la diversidad de su microbiota digestiva. La recolección de muestras fecales en cada visita (inclusión en el estudio, 1, 3 y 6 meses) permitió caracterizar las poblaciones bacterianas por secuenciación. El análisis a los 3 meses de la microbiota de los pacientes trasplantados reveló la presencia de 11 especies de interés. Dos especies presentaban correlaciones ligeramente negativas con la puntuación de severidad del síndrome del intestino irritable IBS-SSS (*Irritable Bowel Syndrome Severity Scoring System*) (ambas pertenecientes al género *Blautia*, asociado con una microbiota digestiva sana) y tres moderadamente positivas (dos pertenecientes al género *Bacteroides* y una a la familia *Ruminococaceae*). En la actualidad, el trasplante fecal se ha convertido, por tanto, en una técnica de tratamiento de la disbiosis en pacientes con SII y posiblemente de todos los TFI, si bien se requieren estudios a mayor escala para precisar su eficacia clínica.

Modulación de la microbiota por FMT: resultados controvertidos^{16, 17}

La eficacia del trasplante fecal para tratar la disbiosis ya no deja lugar a dudas, pero sus efectos en los TFI son, en cambio, discutibles.

¹⁶ Halkjær S, Christensen A, Lo B, et al. *Faecal microbiota transplantation alters gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome: results from a randomised, double-blind placebo-controlled study.* Gut. 2018 Jul 6

¹⁷ Johnsen J, Hilpüsch F, Cavanagh J et al. *Faecal microbiota transplantation versus placebo for moderate-to-severe irritable bowel syndrome: a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, single-centre trial.* Lancet Gastroenterol Hepatol. 2018 Jan; 2017 Nov 1

PUNTUACIÓN IBS-SSS

Funcionamiento

La puntuación IBS-SSS incluye 5 parámetros cuantificados en una escala analógica de 100 puntos.

Los cinco elementos sumados proporcionan una puntuación de severidad entre 0 y 500.

- 0-75 > control o paciente en remisión
- 75-175 > forma benigna
- 175-300 > severidad moderada
- 300 o superior > forma severa

Criterios

- Gravedad de los dolores abdominales
- Frecuencia de los dolores abdominales
- Severidad de las flatulencias
- Alivio tras la defecación
- Interferencia con la calidad de vida

RESULTADOS DIVERGENTES

Sin embargo, la pregunta formulada es la siguiente: ¿puede el trasplante fecal corregir los fenómenos patológicos relacionados con la disbiosis? Es difícil dar una respuesta en el caso de los TFI, debido principalmente al escaso número de estudios clínicos aleatorizados. Los pocos ensayos procedentes de la literatura científica se refieren al SII y todavía no permiten sacar conclusiones claras por sus resultados divergentes.

PROS Y CONTRAS

En Noruega en 2015, 83 participantes con edades entre 18 y 75 años participaron en un estudio: tras un lavado intestinal, 2/3 de ellos recibieron un trasplante fecal y 1/3 placebo (sus propias heces) por vía cólica en ambos casos. Se evaluó la reducción de los síntomas a los tres meses mediante la puntuación IBS-SSS. Se observó una diferencia significativa a favor del trasplante: 65 % de mejora frente al 43 % con el placebo, pero esta diferencia no se confirmó a los 12 meses. La “pérdida de eficacia” podría

explicarse por una fuerte acción de la microbiota trasplantada después de la administración, pero con dificultades para implantarse de forma duradera en el huésped como consecuencia de factores exógenos y/o endógenos. Un año más tarde, en 2016, otro estudio desmintió el beneficio del trasplante fecal: después del lavado intestinal, 52 pacientes afectados de forma moderada o severa recibieron un trasplante (por vía oral) de donantes sanos (n=26) o un placebo (n=26). A continuación, se evaluó la puntuación IBS-SSS y la calidad de vida. A los 3 meses se observó una mejora significativamente superior tanto de la sintomatología como de la calidad de vida... en el grupo que recibió el placebo. Hipótesis planteadas: el trasplante fecal podría contrarrestar el efecto positivo de la limpieza intestinal; algunos microorganismos patógenos podrían evacuar-se en el momento del lavado intestinal y reintroducirse posteriormente debido al trasplante, siendo insuficientes la duración del tratamiento o la cantidad de bacterias fecales reimplantadas.

La dieta sin FODMAP no es apta en todos los pacientes^{18, 19}

Su utilización sigue siendo cuestionable en los TFI, pero una posible correlación entre las poblaciones bacterianas y la respuesta a la dieta sin FODMAP podría facilitar la selección de la mejor opción terapéutica.



TRATAMIENTO DEL SII

La dieta sin FODMAP (*Fermentescibles Oligosaccharides Disaccharides Monosaccharides And Polyols*) parece ser una respuesta terapéutica apropiada para el SII. En efecto, los alimentos implicados inducen alteraciones intestinales debidas a su fermentación bacteriana a través de la producción de gases y ácidos grasos de cadena corta. Limitar la ingesta genera beneficios confirmados por la literatura científica, pero estos deben sopesarse con los daños potenciales para confirmar la utilidad de este tipo de dieta como opción terapéutica de primera línea. En efecto, la ausencia de FODMAP puede provocar trastornos del comportamiento alimentario, carencias o alteraciones biológicas, directamente o como resultado de una disbiosis intestinal.

¹⁸ Hill P, Muir J, Gibson P. *Controversies and Recent Developments of the Low-FODMAP Diet*. Gastroenterol Hepatol (N Y). 2017 Jan

¹⁹ Valeur J, Småtuen M, Knudsen T, et al. *Exploring Gut Microbiota Composition as an Indicator of Clinical Response to Dietary FODMAP Restriction in Patients with Irritable Bowel Syndrome*. Dig Dis Sci. 2018 Feb



Del mismo modo, los expertos señalan que no conviene utilizarlos como prueba diagnóstica del SII en lugar de los criterios sintomáticos reconocidos (los de Roma IV), y recuerdan igualmente la importancia de la reintroducción progresiva de los alimentos abandonados, tras comprobar la tolerancia del organismo.

EFICACIA TERAPÉUTICA Y PERFIL BACTERIANO

Por lo tanto, la dieta sin FODMAP podría adaptarse a determinados tipos de trastornos o personas, mientras que a otros no. Esta es la vía de investigación que siguió un equipo noruego que comparó la composición de la microbiota intestinal en pacientes con SII con la respuesta al tratamiento. En este estudio se consideró un paciente como respondedor si mostraba, al menos, un 50 % de disminución de los síntomas a las 4 semanas según la

puntuación IBS-SSS. De 61 sujetos, 32 (29 mujeres y 3 hombres) fueron respondedores y 29 (25 mujeres y 4 hombres) no respondedores. El análisis de 54 marcadores bacterianos mediante un ensayo específico reveló diferencias significativas entre ambos grupos en 10 de esos marcadores. A partir de los datos recopilados, se creó un índice de respuesta (RI) de 0 a 10 basado en las medianas de los valores medios de los 10 marcadores bacterianos de los pacientes respondedores. Resultado: los sujetos con un RI superior a 3 presentan una probabilidad cinco veces mayor de responder al tratamiento: una posible pista terapéutica innovadora para los TFI.

UNA TERAPIA ALTERNATIVA ENTRE OTRAS

Estas objeciones obligan a interesarse en otras alternativas no farmacológi-

cas para los TFI (hipnoterapia, dieta sin gluten, etc.). Según la literatura científica, los profesionales sanitarios tienden a mostrar un menor interés por los consejos dietéticos clásicos: lista de productos que deben evitarse (alimentos grasos o picantes, café, alcohol, cebollas...) y comportamientos alimentarios que conviene adoptar (comidas regulares, cantidades razonables, masticar bien...). Por el contrario, la hipnoterapia puede ofrecer las mismas ventajas fisiológicas que la dieta baja en FODMAP y un mejor impacto psicológico en pacientes con SII. Respecto a la dieta sin gluten, no existe ningún estudio comparativo con la dieta baja en FODMAP, pero la comparación de trabajos similares deja entrever resultados parecidos.

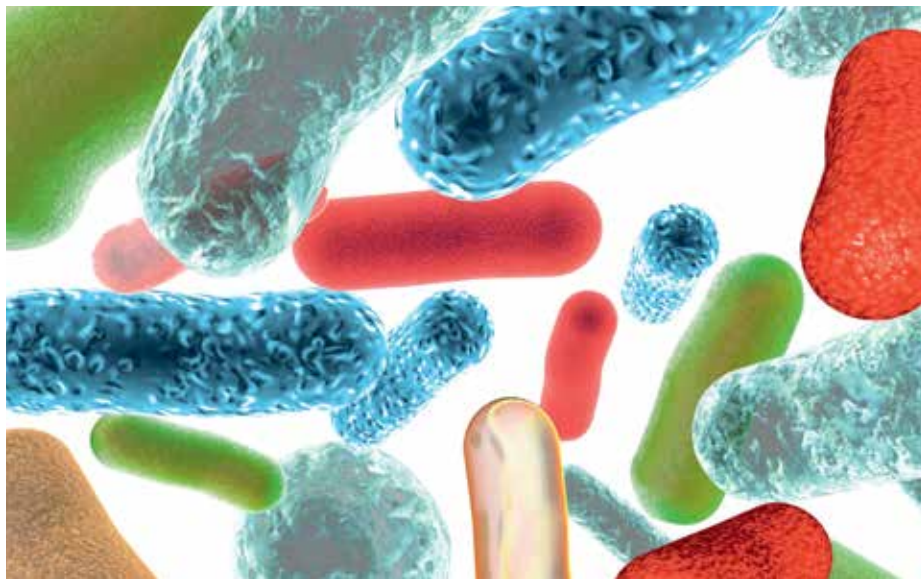
Probióticos: ¿qué aportan?

Los probióticos, destinados a modular la microbiota intestinal, presentan un grado de eficacia que queda por precisar, aunque los datos disponibles incitan a continuar con las investigaciones para identificar las cepas más eficaces en el tratamiento de los TFI.

EFEECTO EN EL SII

La definición de un probiótico, a saber, “un microorganismo vivo que, administrado en cantidad suficiente, ejerce un efecto beneficioso en la salud del huésped²⁰”, alude concretamente a tres grandes familias empleadas en el sector sanitario y en la industria agroalimentaria en productos de acceso público: *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* y levaduras. El efecto de los probióticos en los síntomas de los TFI ha sido objeto de un reducido

número de publicaciones²¹ y resulta difícil identificar las bacterias comensales de interés particular en los TFI. Sin embargo, se ha observado una repercusión positiva en el SII; los resultados en animales sugieren además que la eficacia de los probióticos depende de mecanismos de acción relacionados con la motilidad y la hipersensibilidad visceral, la inflamación y la actividad inmune local, la integridad de la barrera intestinal, la composición de la microbiota y el eje intestino-cerebro.



A CADA SÍNTOMA SU(S) PROBIÓTICO(S)

Sigue existiendo controversia en relación con el ritmo, la urgencia, los borborismos y la sensación de evacuación incompleta: la ineficacia de los probióticos para algunos estudios, eficacia parcial para otros (ninguna acción sobre el ritmo). Sin embargo, en el cólico del lactante, la utilización de probióticos a base de bifidobacterias podría ayudar a restaurar el equilibrio de la microbiota digestiva y actuar de forma beneficiosa en las defensas inmunitarias. Algunos estudios^{22,23} han demostrado que los suplementos de *Lactobacillus reuteri* podrían reducir los cólicos. Otros microorganismos como *Bifidobacterium breve*, especie dominante en niños alimentados con leche materna, serían otras posibles vías²⁴. En niños con SII, *L. rhamnosus* y *L. reuteri* parecen reducir la frecuencia y la severidad de los dolores abdominales^{25,26}. En adultos, un metanálisis²⁷ confirma, sin indicar alguna cepa en particular, la eficacia de los probióticos en los síntomas relacionados con el SII (más para los SII-D que para los SII-E). Para reducir el dolor abdominal, las flatulencias y normalizar el tránsito, la World Gastroenterology Organisation²⁸ recomienda el uso de *B. infantis*. En cuanto al estreñimiento funcional, este mejoraría gracias a una combinación de alcachofa y *L. paracasei*²⁹. Este hallazgo abre la puerta a investigaciones detalladas sobre el aporte de los simbióticos (combinación de prebióticos y probióticos).

²⁰ Joint FAO/WHO Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food including Powder Milk with Live Acid Bacteria, 1-4 October 2001

²¹ Lee H, Choi J, Ryu H, et al. *Therapeutic Modulation of Gut Microbiota in Functional Bowel Disorders*. J Neurogastroenterol Motil. 2017 Jun

²² Indrio F et al. *Prophylactic use of a probiotic in the prevention of colic, regurgitation, and functional constipation: a randomized clinical trial*. JAMA Pediatr. 2014; 168(3): 228-33

²³ Savino F et al. *Lactobacillus reuteri DSM 17938 in infantile colic: a randomised, double blind, placebo-controlled trial*. Pediatrics 2010; 126: e526-e533

²⁴ Giglione E, Prodam F, Bellone S, Monticone S, Beux S, Marolda A, Pagani A, Di Gioia D, Del Piano M, Mogna G, Bona G. *The Association of Bifidobacterium breve BR03 and B632 is Effective to Prevent Colics in Bottle-fed Infants: A Pilot, Controlled, Randomized, and Double-Blind Study*. Proceedings from the 8th Probiotics, Prebiotics & New Foods for Microbiota and Human Health meeting held in Rome, Italy on September 13-15, 2015: S164-S167. J Clin Gastroenterol. 2016 Nov/Dec;50 Suppl 2.

²⁵ Pediatrics. 2010 Dec; A randomized controlled trial of Lactobacillus GG in children with functional abdominal pain.

Francavilla R1, Miniello V, Magistà AM, De Canio A, Bucci N, Gagliardi F, Lionetti E, Castellaneta S, Polimeno L, Peccarisi L, Indrio F, Cavallo L.

²⁶ Jadrešin O, Hojsak I, Mišak Z, Kekez AJ, Trbojević T, Ivković L, Kolaček S. *Lactobacillus reuteri DSM 17938 in the Treatment of Functional Abdominal Pain in Children: RCT Study*. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2017 Jun.

²⁷ Ford, A. C. et al. *Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis*. Am. J. Gastroenterol. 109, 1547–1561; quiz 1546 (2014).

Cited in Simrén M, Tack J. *New treatments and therapeutic targets for IBS and other functional bowel disorders*. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2018 Jun 21

²⁸ <http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/irritable-bowel-syndrome-ibs/irritable-bowel-syndrome-ibs-french>

²⁹ Riezzo G, Orlando A, D'Attoma B, Guerra V, Valerio F, Lavermicocca P, De Candia S, Russo F. *Randomised clinical trial: efficacy of Lactobacillus paracasei-enriched artichokes in the treatment of patients with functional constipation—a double-blind, controlled, crossover study*. Aliment Pharmacol Ther. 2012 Feb.

Cited in Lee H, Choi J, Ryu H, et al. *Therapeutic Modulation of Gut Microbiota in Functional Bowel Disorders*. J Neurogastroenterol Motil. 2017 Jun

DR MARC BELLAICHE

El doctor Marc Bellaiche es gastropediatra en el hospital universitario materno-infantil Robert-Debré (París, Francia). Su experiencia en los TFI en niños le permite destacar la complejidad del diagnóstico y las líneas de tratamiento de las enfermedades implicadas (probióticos y prebióticos selectivos), especialmente durante los dos primeros años de vida.

TRATAR LOS TFI EN LOS NIÑOS

¿A qué dificultades diagnósticas se enfrentan los profesionales sanitarios?

A modo de recordatorio, los criterios de Roma IV hacen referencia a siete grandes tipos de síntomas en el lactante: regurgitación, vómitos cíclicos, mericismo, diarrea funcional, estreñimiento funcional, disquecia y cólico —el TFI más frecuente entre 1 y 4 meses de edad—. Mientras que todos los profesionales sanitarios están conscientes de los efectos de los TFI en el bienestar de los niños y el de sus padres, los médicos de cabecera no conocen tan bien la clasificación Roma IV. Resumir, aclarar y difundir los criterios de la Fundación Roma facilitaría la aplicación de las herramientas diagnósticas existentes, en especial en el tratamiento (médico o médico-psicológico) del bebé. Sin embargo, pasados los dos años de edad, los TFI infantiles se parecen a los de los adultos y, en general, los médicos los entienden mejor.

¿Ha cambiado la situación desde que se tiene en cuenta la microbiota digestiva?

Eso creo. A modo de ejemplo, la definición del cólico del lactante se ha extendido: actualmente las hipótesis etiológicas se basan también en la

composición de la microbiota intestinal y más exclusivamente en los datos clínicos clásicos. Pero el tratamiento de los TFI sigue siendo complejo en niños de corta edad: cuando padecen TFI, presentan con más frecuencia una combinación de trastornos en lugar de uno solo, tal y como se ha demostrado en un estudio reciente realizado en una cohorte de 2700 lactantes³⁰. La diversidad

“Es primordial remitirse de forma sistemática a los criterios de Roma IV.”

³⁰ Bellaiche M, Oozer R, Gerardi-Temporel G, et al. *Multiple functional gastrointestinal disorders are frequent in formula-fed infants and decrease their quality of life.* Acta Paediatr. 2018 Jul;107(7):1276-1282. doi: 10.1111/apa.14348. Epub 2018 Apr 26

de trastornos explica el sufrimiento de algunos padres y acentúa las dificultades diagnósticas. Para los médicos es primordial remitirse de forma sistemática a los criterios de Roma IV.

“La aportación de probióticos constituye una pista terapéutica prometedora.”

¿Cuáles son las líneas terapéuticas preferentes?
Al margen del tratamiento del dolor, la regulación de las disbiosis gracias a la aportación de probióticos constituye una pista terapéutica prometedora. Los investigadores suecos son los primeros que han trabajado en la adición de cepas concretas de *Lactobacillus (L. reuteri)* y numerosos estudios y metanálisis tienden a confirmar la eficacia de estos lactobacilos. Según un estudio clínico reciente, la combinación de dos cepas de *Bifidobacterium breve* puede ofrecer una interés utilidad potencial y disminuir la duración del llanto en los lactantes con cólicos alimentados con leche de fórmula. Otro concepto novedoso: fórmulas con adición de prebióticos bifidógenos (fructooligosacáridos y galactooligosacáridos) que también parecen reducir la duración del llanto. ●



Encuétranos
en nuestro sitio

bmi-pro.com





BIOCODEX 
Microbiota Institute

biocodexmicrobiotainstitute.com/pro