

# Rol del metabolismo de ácidos biliares en la sintomatología del síndrome de intestino irritable

Cristián Montenegro U., Claudio Torres B., Glauben Landskron R., Carmen Hurtado H., Macarena Gompertz J.

*Sección de Gastroenterología, Depto. de Medicina, HCUCH.*

## **SUMMARY**

*Irritable Bowel Syndrome (IBS) is a multifactorial disease characterized by nonspecific symptoms such as abdominal pain and altered colonic transit, which may be present in other diseases such as inflammatory bowel disease and colorectal cancer, so that a differential diagnostic seems difficult. Although its origin is unknown, it is believed that psychological factors, genetic and physiological influence it. Among the hypotheses with greater force, is the exposure of the colon to bile acids by failure of regulatory mechanisms, mainly correlating with variant diarrheal IBS (IBS-D). This paper details the existing research to date attempting to find correlation between genetic variants of factors involved in the regulatory pathway of bile acids and IBS-D, particularly the study of single nucleotide polymorphisms in the gene Klotho beta.*

El síndrome intestino irritable (SII) se caracteriza por la presencia de dolor abdominal inespecífico, que puede o no mejorar con la defecación y está asociado a alteraciones del tránsito intestinal, con cambio en la forma y/o frecuencia de las deposiciones. Esto permite identificar formas de presentación muy variadas y clasificar al SII como: SII con predominio de constipación (SII-C), con predominio de diarrea (SII-D), con un patrón intestinal mixto (SII-M) y con un patrón indeterminado (SII-I)<sup>(1)</sup>. Se estiman tasas de prevalencia variable entre el 10 - 25%. En Chile, en un estudio realizado en la población del Área Metropolitana se observó una prevalencia del 26,2%, convirtiéndose en un problema de salud pública que determina altas tasas de ausentismo laboral<sup>(2)</sup>.

Desde un punto de vista práctico se han establecido criterios diagnósticos clínicos, para una adecuada aproximación en el enfrentamiento del paciente. En la actualidad son los criterios de ROMA III los más usados. Estos definen al SII como dolor o molestia abdominal recurrente al menos 3 días por mes en los últimos 3 meses con una antigüedad de los síntomas al menos de 6 meses, asociado a 2 o más de los siguientes síntomas: mejoría con la defecación, comienzo coincidente con un cambio en la frecuencia de las deposiciones y con su consistencia<sup>(3)</sup>.

Existen otros síntomas comunes del SII, pero que no forman parte de los criterios diagnósticos de Roma III como son, la distensión abdominal,

heces de formas anormales, esfuerzo en la defecación, urgencia defecatoria, sensación de evacuación incompleta y el paso de moco por el recto. Éstos pueden aparecer de forma intermitente y los pacientes a menudo informan empeoramiento de los síntomas con el estrés<sup>(1)</sup>. Todos éstos son inespecíficos y también pueden estar presentes en enfermedades más graves, como el cáncer colorrectal, la enfermedad inflamatoria intestinal y la enfermedad celiaca<sup>(1)</sup>, lo que muchas veces obliga al uso de exámenes complementarios para el diagnóstico por descarte<sup>(3)</sup>.

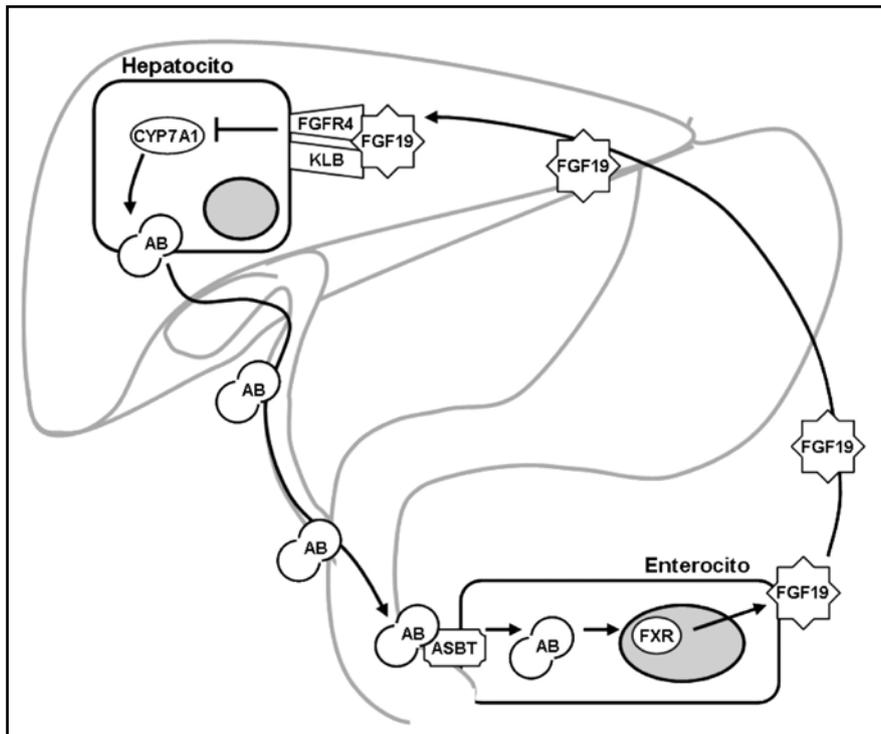
La etiología del SII no está claramente establecida y aunque existe debate si corresponde a una enfermedad del sistema nervioso central o del intestino; se sabe que la causa de los síntomas es multifactorial<sup>(1)</sup>. Los efectos del estrés en la patogénesis del SII han sido reconocidos cada vez más, manifestándose como un aumento de la motilidad y la sensibilidad visceral a diversos estímulos, tales como comidas, distensión abdominal y al mismo estrés psicológico. Se sugiere que esta respuesta al estrés está mediada por la activación del eje hipotálamo-pituitaria-adrenal (HPA) y el sistema nervioso autónomo. Neuronas paraventriculares en el hipotálamo liberan factor liberador de corticotropina (CRF), estimulando la liberación de la hormona adenocorticotrófica (ACTH) por la pituitaria anterior, que actúa sobre la médula adrenal y estimula la liberación de cortisol. Se ha demostrado en una serie de estudios que CRF es un mediador clave de la respuesta al estrés en el eje cerebro-intestino y antagonistas de CRF-1 han sido investigados como tratamientos para SII<sup>(1)</sup>.

Además de los factores relacionados con el sistema nervioso, parece existir una predisposición genética que ha quedado en evidencia en estudios de agregación familiar, concordancia de gemelos, asociación de genes candidatos y farmacogenómica; sin embargo, aun no ha sido posible identificar algún factor genético de susceptibilidad útil desde

el punto de vista clínico. A la fecha no existen estudios de amplio genoma (GWAS) que ayuden a responder esta interrogante<sup>(4)</sup>. Algunas de las razones por las que no se ha encontrado una asociación genotipo-fenotipo pueden estar dadas por la heterogeneidad de los síntomas del SII, lo que constituye un factor de confusión y que exige estudios mucho más grandes que los realizados a la fecha. Fenotipos intermedios, en especial en la clasificación del tránsito colónico, han demostrado ser más informativos en los estudios de asociación de genes candidatos<sup>(4)</sup>.

Algunos estudios han investigado la causa de SII en las distintas variantes clínicas, identificando en el fenotipo de SII-D etiologías específicas como la malabsorción de ácidos biliares (MAB) o la intolerancia al gluten. La exposición del colon a ácidos biliares (AB) en pacientes con malabsorción idiopática se ha asociado con el fenotipo de SII-D<sup>(5,6)</sup>. Un metaanálisis demostró que un 32% de pacientes con diarrea de causa inexplicada tenían malabsorción idiopática de AB, estos pacientes respondieron al tratamiento con un secuestrador de AB como la colestiramina<sup>(7)</sup>. Zieve y cols. demostraron que la reducción de la exposición del colon a AB mediante otro secuestrador (colesevelam) determina constipación en pacientes diabéticos<sup>(8)</sup> y retrasa el vaciado del colon ascendente en pacientes con SII-D con comprobada síntesis de AB aumentada<sup>(9)</sup>.

Los factores que controlan la síntesis hepática de AB están bien establecidos. El receptor X farnesoi- de (FXR) es un receptor nuclear que responde a la llegada de AB al enterocito y que estimula la producción del factor de crecimiento fibroblástico 19 (FGF-19), que al unirse a su receptor específico a nivel de hepatocito (FGFR4), se asocia a un coreceptor llamado Klotho  $\beta$  (KLB), lo que disminuye la actividad del citocromo P450 (CYP7A1), suprimiendo la síntesis de AB<sup>(10,11)</sup> (Figura 1). Sin embargo, algunas variantes genéticas que causan pérdida de función en las proteínas codificadas



**Figura 1.** Esquema de regulación de síntesis de ácidos biliares. AB: Ácidos biliares; ASBT: Transportador apical de ácidos biliares; FXR: Receptor farxenoide; FGF19: Factor de crecimiento de fibroblastos 19; FGFR4: Receptor de factor de crecimiento de fibroblastos 4; KLB: Klotho beta; CYP7A1: Citocromo P450.

podrían conllevar a una elevada síntesis de AB y diarrea, como es el caso del transportador apical de ácidos biliares dependiente de sodio (ASBT) en el enterocito o del KLB<sup>(12-15)</sup>.

Es así como defectos en la captación apical de AB o en la posterior liberación de FGF19 por enterocitos ileales, determinan un aumento en la síntesis de AB y desarrollo de SII-D sensible a la colestiramina<sup>(16)</sup>. Normalmente los niveles plasmáticos de FGF19 varían durante el día en relación con las comidas, jugando un papel de retroalimentación negativa en la síntesis de AB. Sin embargo, algunos pacientes con diarrea secundaria a un exceso de AB, que tienen valores bajos de FGF19 en ayuno, no responden con un aumento en los niveles de FGF19 después de las comidas<sup>(17)</sup>. Esto podría estar explicado por defectos en los mecanismos de control de síntesis y secreción del FGF19.

Por otra parte, el exceso de producción de AB podría provenir de una señalización anormal

de FGF19 en el hígado, a través de cambios en FGFR4, KLB u otras moléculas en sentido descendente. Roedores *knock-out* para el KLB presentan una síntesis aumentada de AB y desarrollo de diarrea<sup>(14,15)</sup>. Se ha demostrado en estudios farmacogenómicos que las variantes genéticas de KLB y FGFR4 influyen la velocidad del tránsito colónico en pacientes con SII-C que son sometidos a tratamiento con quenodesoxicolato<sup>(18)</sup>.

Basado en estos antecedentes surge la idea que polimorfismos de nucleótido único (SNPs) en genes críticos para la síntesis de AB jueguen un rol importante en la expresión de síntomas en los pacientes con SII. Se conoce que existen diferencias en la estabilidad del cofactor KLB, que dependen del origen alélico de éste en el SNP *rs17618244*, siendo el polimorfismo GG el que determina una vida media de la proteína de aproximadamente 3hrs; en cambio, el polimorfismo AA le confiere una vida media de más de 10hrs. La identificación del polimorfismo GG de menor estabilidad del KLB,

explicaría una mayor síntesis de AB y una mayor tendencia a desarrollar SII – D<sup>(4)</sup>.

Un trabajo recientemente publicado intentó determinar la prevalencia de 6 SNPs en 4 genes implicados en el metabolismo de AB. Se investigaron los polimorfismos *rs948992*, *rs1789170* (FGF19), *M173T*, *rs61755050*, *rs56163822* (FXR) y *rs17618244* (KLB) en DNA genómico de 92 pacientes con diarrea por AB, sobre la base de una prueba de SeHCAT anormal (<15%) y 75 controles con diarrea. Los resultados no mostraron diferencias estadísticamente significativas respecto a la presencia de un polimorfismo predominante en el grupo de pacientes con diarrea por AB; sin embargo, los autores reconocen un tamaño muestral insuficiente<sup>(7,19)</sup>.

Un segundo trabajo desarrollado en la Mayo Clinic incluyó 717 sujetos, 435 con SII, establecido por criterios de ROMA, de los cuales 117 correspondieron a SII–C, 174 a SII–D, 84 a SII–M y 282 voluntarios sanos. Se estudiaron 15 genes, implicados en mecanismos de absorción, secreción y síntesis de AB. Entre ellos se investigó 2 polimorfismos involucrados en la síntesis del cofactor KLB, *rs17618244* (GG, GA y AA) y *rs4975017* (CC, CA y AA). En este trabajo se concluyó que el polimorfismo GG del gen *rs17618244* es estadísticamente más prevalente en pacientes con SII–D, con un  $p=0.0018$ ; sin embargo, esta significancia estadística se diluía al ajustarlo por al antecedente de colecistectomía<sup>(4)</sup>.

El año 2011 se realizó en la Sección de Gastroenterología del Hospital Clínico Universidad de Chile un estudio preliminar del polimorfismo *rs17618244* en 21 pacientes con SII, 10 con SII–D y 11 con SII–C, además de 10 controles sanos.

Los resultados muestran una mayor frecuencia del polimorfismo GG en los pacientes con SII–C; sin embargo, por el acotado número de sujetos estudiados, sólo se pudo demostrar una tendencia, sin significancia estadística<sup>(20)</sup>.

## DISCUSIÓN

El SII es una patología multifactorial, así en su etiología se han descrito alteraciones del eje “sistema nervioso central-entérico”, una sobreexpresión de la respuesta inmune frente a antígenos luminales en el intestino, el efecto de la microbiota, neurotransmisores (serotonina principalmente), factores psicosociales y factores genéticos, cuyo rol aun no logra establecerse claramente. Se ha sugerido que la carga genética del individuo determina una mayor susceptibilidad a SII, por estudios de agregación familiar, concordancia en gemelos, asociación a genes candidatos y farmacogenómica; sin embargo, los resultados no han permitido identificar una mutación o polimorfismo en particular que sea un aporte desde el punto de vista clínico para el manejo de estos pacientes, principalmente por la heterogeneidad del espectro sintomatológico. Desde un punto de vista fisiopatológico y a la luz de la evidencia actual, parece razonable intentar clasificar el SII de acuerdo a las manifestaciones clínicas preponderantes y desde ahí buscar condicionantes genético, que favorezcan el desarrollo de la enfermedad. Actualmente nuestro equipo mantiene una línea de investigación relacionada a SII y entre sus actividades se ha propuesto estudiar en nuestra población hospitalaria con SII el polimorfismo *rs17618244* relacionado a la síntesis del cofactor KLB, el que podría ser un marcador potencial que nos permita identificar pacientes con SII–D, y de esta manera contribuir en el tratamiento de esta patología que afecta tan frecuentemente a nuestra población.

## REFERENCIAS

1. Thoua NM, Murray CD. Irritable bowel syndrome. *Medicine* 2011;39:214-7.
2. Madrid AM, Quera R, Defilippi Cl, Defilippi C, Olguín F, Larraín S *et al.* Prevalencia del síndrome de intestino irritable en población chilena: estudio preliminar. *Gastr Latinoam* 2005;16:392.
3. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006;130:1480-91.
4. Wong BS, Camilleri M, Carlson PJ, Guicciardi ME, Burton D, McKinzie S *et al.* A Klotho  $\beta$  variant mediates protein stability and associates with colon transit in irritable bowel syndrome with diarrhea. *Gastroenterol* 2011;140:1934-42.
5. Eusufzai S. Bile acid malabsorption in patients with chronic diarrhoea. *Scand J Gastroenterol* 1993;28:865-8.
6. Wildt S, Nørby Rasmussen S, Lysgård Madsen J, Rumessen JJ. Bile acid malabsorption in patients with chronic diarrhoea: clinical value of SeHCAT test. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:826-30.
7. Wedlake L, A'Hern R, Russell D, Thomas LK, Walters JRF, Andreyev HJN. Systematic review: the prevalence of idiopathic bile acid malabsorption as diagnosed by SeHCAT scanning in patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:707-17.
8. Zieve FJ, Kalin MF, Schwartz SL, Jones MR, Bailey WL. Results of the glucoselowering effect of WelChol study (GLOWS): a randomized, doubleblind, placebo-controlled pilot study evaluating the effect of colestevlam hydrochloride on glycemic control in subjects with type 2 diabetes. *Clin Ther* 2007;29:74-83.
9. Odunsi-Shiyanbade ST, Camilleri M, McKinzie S, Burton D, Carlson P, Busciglio IA *et al.* Effects of chenodeoxycholate and a bile acid sequestrant, colestevlam, on intestinal transit and bowel function. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;8:159-65.
10. Sinha J, Chen F, Miloh T, Burns R, Yu Z, Shneider B.  $\beta$  - Klotho and FGF-15/19 inhibit the apical sodium-dependent bile acid transporter in enterocytes and cholangiocytes. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008;295:G996-1003.
11. Chiang JY. Bile acids: regulation of synthesis. *J Lipid Res* 2009;50:1955-66.
12. Oelkers P, Kirby LC, Heubi JE, Dawson PA. Primary bile acid malabsorption caused by mutations in the ileal sodium-dependent bile acid transporter gene (SLC10A2). *J Clin Invest* 1997;99:1880-7.
13. Montagnani M, Love MW, Rössel P, Dawson PA, Qvist P. Absence of dysfunctional ileal sodium-bile acid cotransporter gene mutations in patients with adult-onset idiopathic bile acid malabsorption. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:1077-80.
14. Ito S, Kinoshita S, Shiraishi N, Nakagawa S, Sekine S, Fujimori T *et al.* Molecular cloning and expression analyses of mouse betaklotho, which encodes a novel Klotho family protein. *Mech Dev* 2000;98:115-9.
15. Wang L, Lee YK, Bundman D, Han Y, Thevananther S, Kim CS *et al.* Redundant pathways for negative feedback regulation of bile acid production. *Dev Cell* 2002;2:721-31.
16. Walters JR, Tasleem AM, Omer OS, Brydon WG, Dew T, le Roux CW. A new mechanism for bile acid diarrhea: defective feedback inhibition of bile acid biosynthesis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:1189-94.

17. Julian R. F. Walters. Therap Adv Gastroenterol 2010;3:349–57.
18. Rao AS, Wong BS, Camilleri M, Odunsi-Shiyanbade ST, McKinzie S, Ryks M *et al.* Chenodeoxycholate in females with irritable bowel syndrome-constipation: a pharmacodynamic and pharmacogenetic analysis. Gastroenterology 2010;139:1549–58.
19. Pattni S, Pathmasirengan S, Dixon PH, Williamson C, Walters JRF. Study of the prevalence of genetic polymorphisms in bile acid diarrhoea patients. Gut 2012;60:A89.
20. Madrid AM, Venegas M, Landskron G, Hurtado C, Defilippi Cl. Polimorfismo del Gen Klotho  $\beta$  en pacientes con síndrome de intestino irritable: Informe preliminar. Gastr Latinoam 2011;22:S 29.

#### **CORRESPONDENCIA**

Dr. Cristián Montenegro Urbina  
Sección de Gastroenterología,  
Departamento de Medicina  
Hospital Clínico Universidad de Chile  
Santos Dumont 999, Independencia, Santiago  
Fono: 29788350  
E-mail: cmontenegro13@gmail.com

