

Patologías funcionales post-infecciosas: epidemiología, factores de riesgo y tratamiento

Esteban Glasinovic V.

Universidad del
Desarrollo, Facultad
de Medicina, Clínica
Alemana de Santiago,
Santiago, Chile.

Recibido: 17 de abril
de 2018
Aceptado: 27 de abril
de 2018

Correspondencia a:
Dr. Esteban Glasinovic
Vernon
Vitacura 5951,
Vitacura, Santiago,
Chile.
Tel.: [+56 2] 2210
1111
eglasinovic@alemana.cl

Post-infectious functional gastrointestinal disorders: epidemiology, risk factors and treatment

Infectious gastroenteritis is a risk factor for developing post-infectious functional gastrointestinal disorders (PI-FGDs), mainly irritable bowel syndrome (IBS) and functional dyspepsia (FD). It is a significant subgroup of patients due to frequent episodes of gastrointestinal infections. Symptoms in PI-FGD patients can prevail for more than twelve months, especially if infective agents are bacteria or parasites. Symptoms are indistinguishable from their non-infective equivalents (IBS and FD). Risk factors for developing PI-FGD are: female gender, type and severity of the gastrointestinal infection, high anxiety levels and younger age. Main pathogenic mechanisms are alteration of permeability and immunity. Mucosa inflammation prevails only at early stage; however, with follow-up it can be reduced or normalized. Nevertheless, certain alterations prevail, such as hypersensitivity. These events are treated in the same way as IBS or FD.

Key words: Post-infectious irritable bowel syndrome, post-infective dyspepsia.

Resumen

La gastroenteritis infecciosa es un factor de riesgo para desarrollar un trastorno digestivo funcional post-infeccioso (TDF-PI), principalmente síndrome de intestino irritable (SII) y dispepsia funcional (DF). Es un subgrupo de pacientes relevante debido a lo frecuente que son las infecciones gastrointestinales. Los síntomas en los pacientes con TDF-PI se pueden prolongar por más de un año, especialmente cuando los agentes infecciosos son bacterias o parásitos. Los síntomas son indistinguibles con respecto a los de sus equivalentes no infecciosos (SII y DF). Los factores de riesgo para desarrollar TDF-PI son el sexo femenino, el tipo y la severidad de la infección gastrointestinal, los niveles altos de ansiedad, y la menor edad. Los principales mecanismos patogénicos son la alteración de la permeabilidad y de inmunidad. La inflamación de la mucosa predomina solo al principio pero con el seguimiento esta disminuye o se normaliza, a pesar de lo cual ciertas alteraciones como la hiperensibilidad permanecen. Estos cuadros se tratan de la misma manera que un SII o DF.

Palabras clave: Síndrome de intestino irritable post-infeccioso, dispepsia funcional post-infecciosa.

Introducción

El término trastorno digestivo funcional post infeccioso (TDF-PI) hace referencia a un grupo de síntomas y signos de inicio agudo que en su conjunto cumplen criterios de dispepsia funcional (DF) o síndrome de intestino irritable (SII) que además, se inician posterior a un episodio confirmado o sospechoso de gastroenteritis aguda infecciosa¹.

En 1962 Chaudhary y Truelove describieron “el síndrome de colon irritable” siendo los primeros

en publicar la relación entre este síndrome con el antecedente de disentería². La dispepsia funcional post infecciosa tiene una aparición más reciente en la literatura médica.

Epidemiología de los trastornos digestivos funcionales post infecciosos (TDF-PI)

La prevalencia promedio de síndrome de intestino irritable post infeccioso (SII-PI) reportada en un

meta-análisis de 2017 es de 11%, con un rango reportado que varía entre 4 y 36%, lo que significa que aproximadamente 1 de cada 9 personas desarrollan SII después de una infección intestinal. Desde otra perspectiva, el riesgo de desarrollar SII es 4,2 veces más alto en los que tienen una gastroenteritis infecciosa comparado con los no infectados durante el primer año de seguimiento³.

La incidencia más alta de SII-PI es la publicada tras el brote ocurrido en Walkerton (Ontario, Canadá) en la que se produjo una infección doble, por *Campylobacter jejuni* (*C. jejuni*) y *E. coli* O157:H7, siendo de 36% a los 2 años⁴.

La variación en la incidencia de SII-PI reportada en los distintos estudios se puede explicar por distintas razones: diferencias en los criterios de inclusión, en el tipo de agente infeccioso y el lugar de estudio (hospitalizados vs ambulatorios).

El riesgo de presentar SII-PI se mantiene posterior a un año (en el caso de infecciones por bacterias y parásitos) aunque la magnitud de éste disminuye con el paso del tiempo. Por otra parte, el riesgo de presentar SII es mayor posterior a una infección por protozoos, seguida por la infección bacteriana. La infección viral confiere un riesgo de desarrollar SII-PI solo durante el primer año, dado que posteriormente el riesgo se asemeja al de la población no expuesta.

Los factores de riesgo para desarrollar SII-PI son sexo femenino, la severidad de la gastroenteritis infecciosa (duración mayor de 7 días, sangre en las deposiciones, dolor abdominal), uso de antibióticos para tratamiento de la infección aguda y los niveles de ansiedad al momento de la infección.

Con respecto a la dispepsia, un meta-análisis menciona que 9,5% de los que presentan una gastroenteritis infecciosa desarrollan posteriormente dispepsia. El OR es de 2,54 comparado con controles no infectados en la misma población⁵. Otro meta-análisis estima un similar riesgo de presentar dispepsia funcional post infecciosa (DF-PI) con un OR de 2,18⁶.

Factores dependientes del agente infeccioso

El desarrollo de TDI-PI está descrito no solo posterior a una infección bacteriana sino que también debido a infecciones digestivas virales y parasitarias. La duración de los síntomas es, en general, más prolongada posterior a una infección bacteriana que posterior a una infección viral. La hipótesis es que la magnitud de la lesión de la mucosa durante la infección aguda repercute directamente en el riesgo de presentar síntomas a futuro. Por ejemplo la infección por *Campylobacter jejuni* produce ulceración de la mucosa mientras que las infecciones virales en general solo producen inflamación pero no úlceras.

Factores genéticos del huésped

La cohorte de individuos que fueron afectados por la contaminación de agua potable en Walkerton, Canadá, fue la primera vez donde se evaluó factores de riesgo genéticos para desarrollar TDF-PI. Se identificaron cuatro variantes genéticas asociadas con SII-PI (2 en *Toll-like receptors*, uno de una *tight junction* y una de IL-6), que están relacionadas con reconocimiento bacteriano, integridad del epitelio y respuesta inflamatoria⁷.

Factores psicológicos del huésped

El 20% de los infectados por una contaminación del agua potable en Bélgica desarrollaron SII-PI comparado con 7% de los controles no infectados. La ansiedad y somatización fueron factores de riesgo para desarrollar SII a futuro. Lo novedoso de este estudio es que también demostró que los pacientes con mayores niveles de ansiedad y somatización desarrollaron gastroenteritis infecciosa con mayor frecuencia. Se encontró una disminución en sangre periférica de los linfocitos CD4 y CD8 productores de IL2 tanto en los que presentaron infección clínica como en los que tuvieron SII en el seguimiento⁸.

Factores inmunológicos del huésped

En dos estudios enfocados en SII-PI se ha demostrado alteraciones de la permeabilidad intestinal y esto, a su vez, podría tener una base genética como se mencionó previamente. En DF-PI se especula que la eosinofilia duodenal participa en la génesis de los síntomas. Los eosinófilos pueden provocar dismotilidad y alteración de la relajación gástrica mediante la secreción de citoquinas. En modelos animales se ha visto que cuando se incuban mastocitos en presencia de proteínas secretadas por eosinófilos, se favorece la degranulación de mastocitos que a su vez influye en la función sensitiva y motora intestinal. En la dispepsia funcional también se ha detectado un aumento de permeabilidad de la mucosa duodenal pero aquí no se estudió específicamente el fenómeno postinfeccioso. También se ha estudiado el perfil de activación inmune y la secreción de citoquinas tanto en SII habitual como en el post-infeccioso. Un estudio demuestra la disminución de citoquinas antiinflamatorias y un aumento de las citoquinas proinflamatorias en heces y suero. Se ha demostrado también en una cohorte de pacientes con SII-PI una activación aberrante de la inmunidad al caracterizar los fenotipos de los linfocitos intraepiteliales y de la lámina propia de biopsias de sigmoides.

Artículo de Revisión

Factores asociados a la microbiota

Luego de una infección intestinal se producen cambios en la flora intestinal al menos en el corto plazo. El uso de antibióticos puede acentuar aún más esta disbiosis. Un estudio en ratas demostró que solo una dosis de antibiótico es suficiente para producir translocación de bacterias comensales y desencadenar una respuesta inflamatoria⁹. Existe una comunicación bidireccional entre la mucosa y la microbiota, por lo tanto, cuando se estudia la inflamación de la mucosa y la respuesta inmune generada por ésta, hay que considerar la estrecha relación que esto tiene con el microbioma circundante. Cada vez hay más literatura respecto a los cambios de la microbiota en el SII, sin embargo, los estudios no son consistentes en demostrar qué tipos de cepas son las que están alteradas y tampoco el sentido del cambio (aumento o disminución). Específicamente en relación al SII-PI, en Suecia se demostró que este grupo tenía un microbioma fecal distinto, no solo al de los individuos sanos, sino que también distinto a los con diagnóstico de SII habitual. La reducción tanto de la diversidad del microbioma, especialmente del microbioma mucoso se correlacionó con la alteración fenotípica de los linfocitos que infiltran la mucosa de los pacientes con SII post infeccioso¹⁰.

Fisiopatología del SII-post infeccioso

Al igual que en el SII habitual, la fisiopatología es multifactorial. Estudio realizados 2 años posterior a infección por *Salmonella* tienen hipersensibilidad rectal y menor *compliance* rectal¹¹. Otro estudio demostró un tránsito colónico más rápido en pacientes previamente hospitalizados por gastroenteritis infecciosa¹².

Los factores de riesgo para presentar SII-PI dan atisbos sobre la fisiopatología de este cuadro. El tipo y la localización de la infección explican probablemente el fenotipo clínico, es decir que infecciones más severas y que afecten predominantemente el colon tienden a producir SII con más frecuencia. La ansiedad y la somatización son factores de riesgo para presentar cuadros de gastroenteritis infecciosa así como también SII-PI. Es difícil precisar los mecanismos subyacentes, pero los estudios sugieren que son tanto alteraciones de la permeabilidad, como alteraciones de la inmunidad que impiden la adecuada eliminación del germen. La edad es un factor protector, se especula que por la edad misma o por mayor exposición previa a distintos gérmes.

La inflamación a nivel de la mucosa tiende a disminuir con el paso de los meses posterior a una infección y, en general, después de un año no se encuentran diferencias en el infiltrado inflamatorio ni el

la secreción de citoquinas. A pesar de esta ausencia de inflamación un estudio demostró que los pacientes que desarrollan SII-PI son más sensibles al agonista de capsaicina TRPV1 comparado con los que tuvieron gastroenteritis y no presentan SII en el seguimiento. Estos datos indican que la función sensitiva intestinal se puede afectar después de un episodio de gastroenteritis infecciosa, incluso en ausencia de inflamación local persistente.

Fisiopatología de la dispepsia post infecciosa

Un grupo de pacientes post gastroenteritis tiene sobrepresión entre dispepsia y SII, lo que implica una patogénesis similar. Uno de los factores de riesgo para presentar dispepsia post-infecciosa es el tabaquismo, que a su vez se asocia a la eosinofilia duodenal¹³. Esta infiltración por eosinófilos se asocia más frecuentemente a disfunción gástrica proximal, siendo más frecuente la saciedad precoz y la alteración en la acomodación gástrica. Varios grupos han demostrado que la dispepsia post-infecciosa se caracteriza por tener más frecuentemente saciedad precoz, náuseas, baja de peso y vómitos en comparación con la dispepsia de inicio no especificado. Esto se explicaría porque este grupo de pacientes tiene alterada la acomodación gástrica. Por el contrario, el vaciamiento gástrico y la sensibilidad a la distensión gástrica no difieren del grupo de dispepsia de inicio no especificado.

Tratamiento

De acuerdo a la fisiopatología en que predomina inicialmente la inflamación se han intentado terapias antiinflamatorias, específicamente corticoides y mesalazina. Los corticoides no fueron útiles y la calidad de estudio de mesalazina es insuficiente como para ser aplicada en la clínica^{14,15}. Claramente se necesitan estudios bien diseñados para dilucidar si este subtipo de patología funcional se beneficia de una terapia específica. Las herramientas terapéuticas cuando el cuadro digestivo funcional se prolonga son las mismas que sus equivalentes de inicio no especificado (SII y DF) y no es el objetivo de esta revisión.

Conclusión

Los trastornos digestivos funcionales post-infecciosos, específicamente el SII-PI y la DF-PI comparten factores de riesgo y patogenia. Dada la frecuencia de las infecciones gastrointestinales es esperable que éste sea un subgrupo considerable de pacientes con TDF. A pesar del progreso en el conocimiento sobre la historia natural y los mecanismos fisiopatológicos, todavía no existe un tratamiento específico dirigido a este grupo de pacientes.

Referencias

1. Dunlop SP, Jenkins D, Spiller RC. Distinctive clinical, psychological, and histological features of postinfective irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:1578-83.
2. Lumsden K, Chaudhary NA, Truelove, SC. The irritable colon syndrome. *Clin Radiol* 1963;14:54-63 .
3. Klem F, Wadhwa A, Prokop LJ, Sundt WJ, Farrugia G, Camillieri M, et al. Prevalence, risk factors, and outcomes of irritable bowel syndrome after infectious enteritis: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2017;152:1042-54..
4. Marshall JK, Thabane M, Garg AX, Clark WF, Moayyedi P, Collins SM, et al. Eight year prognosis of postinfectious irritable bowel syndrome following waterborne bacterial dysentery. *Gut* 2010;59:605-11 .
5. Futagami S, Itoh T, Sakamoto C. Systematic review with meta-analysis: post-infectious functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;41:177-88.
6. Pike BL, Porter CK, Sorrell TJ Riddle MS. Acute gastroenteritis and the risk of functional dyspepsia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1558-63.
7. Villani AC, Lemire M, Thabane M, Belisle A, Geneau G, Garg AX, et al. Genetic risk factors for post-infectious irritable bowel syndrome following a waterborne outbreak of gastroenteritis. *Gastroenterology* 2010;138:1502-13.
8. Wouters M, Van Wanrooy S, Nguyen A, Dooley J, Aguilera-Lizarraga J, Van Brabant W, et al. Psychological comorbidity increases the risk for postinfectious IBS partly by enhanced susceptibility to develop infectious gastroenteritis. *Gut* 2016;65:1279-88
9. Knoop KA, McDonald KG, Kulkarni D H, Newberry RD. Antibiotics promote inflammation through the translocation of native commensal colonic bacteria. *Gut* 2016;65:1100-9.
10. Sundin J, Rangel I, Fuentes S, Heikamp-de Jong I, Hultgren-Hörnquist E, de Vos WM, et al. Altered faecal and mucosal microbial composition in post-infectious irritable bowel syndrome patients correlates with mucosal lymphocyte phenotypes and psychological distress. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:342-51.
11. Bergin AJ, Carmel Donnelly T, McKendrick MW, Read NW. Changes in anorectal function in persistent bowel disturbance following salmonella gastroenteritis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1993;5: 617-20.
12. Gwee KA, Leong YL, Graham C, McKendrick MW, Collins SM, Walters SJ, et al. The role of psychological and biological factors in postinfective gut dysfunction. *Gut* 1999;44:400-6.
13. Walker MM, Aggarwal KR, Shim LS, Bassan M, Kalantar JS, Weltman MD, et al. Duodenal eosinophilia and early satiety in functional dyspepsia: Confirmation of a positive association in an Australian cohort. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29:474-9.
14. Dunlop SP, Jenkins D, Neal KR, Naesdal J, Borgaonker M, Collins SM, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of prednisolone in post-infectious irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:77-88.
15. Bafutto M, Almeida JR, Leite NV, Oliveira EC, Gabriel-Neto S, Rezende-Filho J. Treatment of postinfectious irritable bowel syndrome and noninfective irritable bowel syndrome with mesalazine. *Arq Gastroenterol* 2011;48:36-40.