



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Facultad de Farmacia



Modelos de experimentación preclínica de Síndrome de Intestino Irritable

Autor: Daniel Guerra Olmedo



UNIVERSIDAD DE SEVILLA
Facultad de Farmacia

Trabajo de Fin de Grado
Grado en Farmacia

Modelos de Experimentación Preclínica de Síndrome de Intestino Irritable

Alumno: Daniel Guerra Olmedo
Sevilla, 6 de Julio de 2017
Aula 2.2

Departamento de Farmacología
Tutora: Dra. Isabel Villegas Lama
Revisión Bibliográfica

RESUMEN

Introducción: El síndrome del intestino irritable (SII) constituye un conjunto de síntomas entre los que destacan una alteración en la consistencia y frecuencia de las deposiciones y dolor abdominal. Es una enfermedad crónica que no está asociada a ningún trastorno funcional en el organismo y no se conocen sus causas con exactitud, pudiéndose ser el estrés el desencadenante en la mayoría de los casos.

Objetivo: El objetivo principal de este estudio ha sido averiguar cuáles son las posibles causas principales que dan lugar al desarrollo de este síndrome mediante el estudio de modelos de experimentación preclínicos *in vivo* (modelos animales), realizando un contraste entre ellos.

Metodología: Se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica de la literatura científica disponible en PubMed y Scopus sobre los modelos preclínicos *in vivo* utilizados para inducir el SII-Diarreico (SII-D). Se han incluidos todos los estudios *in vivo* desde el año 2007 hasta la fecha de hoy.

Resultados: Los modelos de inducción del SII fueron implantados con éxito en las distintas especies animales empleadas, lo que fue comprobado mediante la evaluación de funciones fisiológicas como la motilidad y la hipersensibilidad visceral, entre otras, así como los efectos que sobre estas funciones podían ejercer distintas moléculas ensayadas para el tratamiento o prevención del SII.

Conclusiones: Los modelos de experimentación preclínica *in vivo* son un método eficaz para el estudio del SII-D, ya que sus resultados son fácilmente extrapolables a los seres humanos. Además, los datos derivados de estos estudios indican que la etiología de esta enfermedad está conformada por diversas causas. Por otro lado los probióticos han demostrado tener un papel importante en la mejora de los síntomas, abriéndose la posibilidad de realizar nuevas investigaciones en esa dirección.

Palabras clave: Síndrome del intestino irritable tipo diarreico (SII-D), modelos preclínicos, modelos *in vivo*.

INDICE

1. Introducción	5
1.1. Concepto	5
1.2. Clasificación y subtipos	5
1.3. Características clínicas de cada uno de los subtipos	6
1.4. Diagnóstico	6
1.5. Epidemiología	7
1.6. Etiopatogenia y fisiopatología	8
1.7. Abordaje terapéutico	9
2. Objetivos	10
3. Material y Métodos	10
4. Resultados	13
4.1. Estudios in vivo exclusivamente sobre evaluación de distintas causas en modelos de SII-D	14
4.2. Tratamientos ensayados en distintos modelos animales a los que se les ha inducido previamente un SII-D	17
5. Discusión	24
5.1. Análisis de los estudios donde se utiliza WAS	25
5.2. Análisis de los estudios donde se utiliza el modelo del ácido acético	26
5.3. Análisis de los estudios donde se utiliza el modelo de separación materna neonatal	26
5.4. Estudio de los modelos que inducen estrés agudo y crónico	27
5.5. Análisis de otros modelos	28
5.6. Discusión de los aspectos más relevantes	29
5.7. La importancia de la microbiota	30
6. Conclusiones	31
7. Bibliografía	32
8. Anexos	
8.1. Anexo I: Relación de tablas de resultados	
8.2. Anexo II: Abreviaturas y acrónimos	

1. Introducción

1.1. Concepto

El síndrome de intestino irritable (SII) es una enfermedad del aparato digestivo de carácter crónico donde los pacientes refieren molestias abdominales y alteraciones de la frecuencia de deposiciones sin causa orgánica que lo justifique. Aunque se trata de una enfermedad benigna, ésta afecta de manera significativa a la calidad de vida de las personas que padecen éste síndrome que frecuentemente sufren recaídas.

1.2 Clasificación y subtipos

La clasificación más común consiste en dividir el síndrome en función del número y frecuencia de las deposiciones (Simren et al., 2017), por lo que resulta:

- SII con predominio de diarrea (SII-D)
- SII con predominio de estreñimiento (SII-E)
- SII mixto (SII-M)
- SII no clasificado (SII-U)

Estos subtipos fueron definidos mediante los criterios de Roma IV (Simren et al. 2017), siguiendo la escala de deposiciones Bristol tal y como se indica en la **figura 1**:



Figura 1: Clasificación de los distintos subtipos de SII

1.3 Características clínicas de cada uno de los subtipos

Como se ha indicado anteriormente, los principales síntomas que pueden presentar los pacientes son dolor abdominal, alteración del hábito defecatorio y consistencia de las heces que puede cursar con diarrea o estreñimiento y distensión abdominal, además de otros síntomas que son menos frecuentes. A continuación se resumen las características propias de cada síntoma (Malone, 2011; Khan y Chang, 2010; Spiller et al., 2007):

- *Dolor abdominal*: suele ser en forma de calambres o de tipo cólico que normalmente desaparece cuando el paciente defeca.
- *Diarrea*: las heces suelen ser líquidas y presentan una serie de características que definen este síndrome como puede ser que son diurnas, aparecen después de comer presentando urgencia y al finalizar el paciente refiere sensación de vaciado incompleto. Es importante destacar que los pacientes no suelen presentar fiebre ni rectorragia pero sí es característico la presencia de moco.
- *Estreñimiento*: también es común que los pacientes refieran distensión abdominal y sensación de evacuación incompleta. Además las heces suelen presentarse sin sangre pero es frecuente, como en el caso anterior, que presente mucorrea.
- *Distensión abdominal*: suele presentarse después de comer, además su intensidad suele variar a lo largo del día siendo menos prevalente durante la noche.

Es importante destacar que la calidad de vida de estos pacientes se ve afectada, ya que esta enfermedad condiciona sus hábitos de forma que la persona tiene dificultades para llevar a cabo actividades diarias que una persona sana las desarrolla con total normalidad. En cuanto a la evolución de la enfermedad, podríamos destacar que las personas afectadas atraviesan periodos tanto sintomáticos como asintomáticos, pero siempre es benigna (Costa et al. 2013).

1.4 Diagnóstico

El diagnóstico establecido suele ser de exclusión debido a que los síntomas de esta enfermedad son inespecíficos. Se trataría de hacer un balance de todos los síntomas que refiere el paciente y, una vez valorados junto a otras pruebas complementarias, se descartan otras posibles enfermedades y se diagnostica finalmente el SII.

Debido a la gran cantidad de criterios para diagnosticar el SII, todos presentaban una sensibilidad y especificidad variable por lo que se unificaron en los llamados criterios de Roma, estando vigentes actualmente, los Criterios de Roma IV.

En el siguiente algoritmo (**figura 2**) se pueden observar las distintas pruebas que se suelen realizar para llegar a la conclusión de que el paciente padece este síndrome. Es importante confirmar que el paciente no presenta síntomas de alarma como rectorragia o anemia (Quigley et al., 2015)

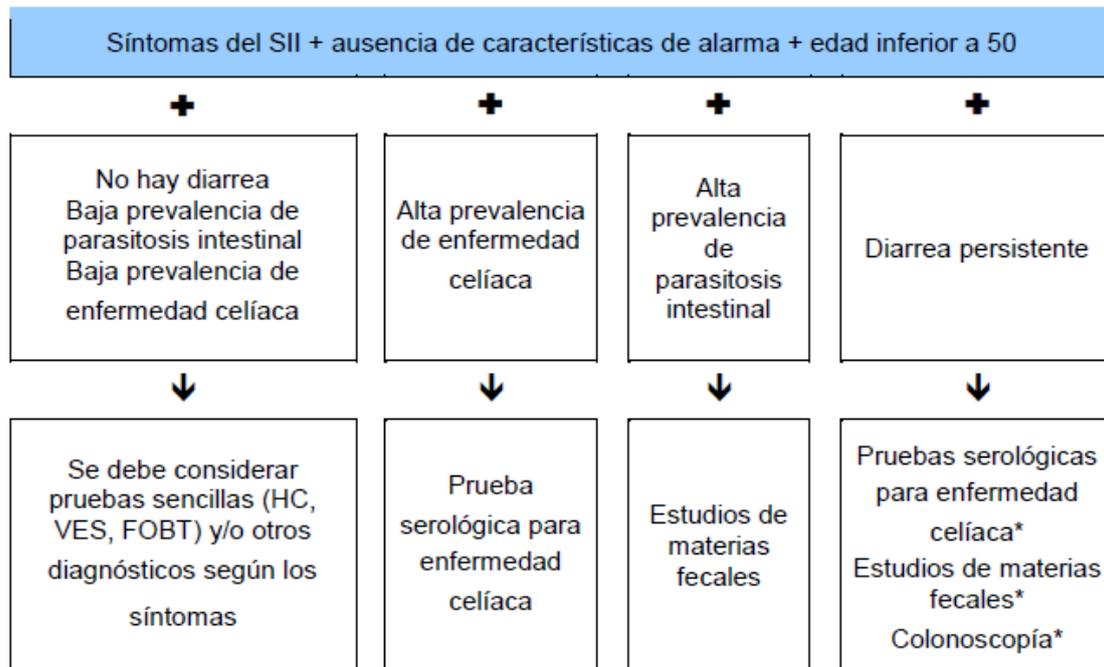


Figura 2: Algoritmo de pruebas complementarias utilizadas para excluir otro tipo de patología y así diagnosticar un SII. Notas: VES, velocidad de eritrosedimentación; HC, hemograma completo; FOBT, prueba de sangre oculta en heces (mantenemos la sigla inglesa). (Fuente: Quigley et al., 2015)

1.5 Epidemiología

Según la Federación Española del Aparato Digestivo (FEAD, 2017) “el SII es el trastorno gastrointestinal más comúnmente diagnosticado y la segunda causa de absentismo laboral tras el resfriado común. Entre un 10-20% de la población experimenta a lo largo de su vida síntomas de SII, aunque solo un 15% de ellos solicitan valoración médica”.

La Sociedad Española de Calidad Asistencial (SECA) indica que “la prevalencia del SII en los países occidentales oscila entre el 9 y el 21%, variabilidad que depende en gran medida de los criterios empleados en cada estudio concreto para definir el SII”, mientras que en Asia se cifra entre un 1-9% (Mearin y Montoro, 2012). En el caso España, la prevalencia oscila entre el 3 y el 10%, según los criterios que se utilicen para definirlo (SECA, 2014). Así, tras un estudio clínico multicéntrico realizado en México (Schmulson et al., 2010) aplicándose los criterios de ROMA

III, se comprobó que el 76.8% de los afectados por SII eran mujeres, con una frecuencia relativa de los subtipos que la siguiente:

SII-M: 48.4% SII-E: 43.0% SII-D: 5.6% SII-U: 2.8%

En base a estos resultados se concluyó que el más frecuente es el SII-M y suele darse mayoritariamente en mujeres. Cabe señalar que el SII-D tiene mayor prevalencia en hombres con una proporción entre 1.7 y 2.4 veces superior a los otros subtipos.

Un aspecto a destacar es que en los países asiáticos no se ha constatado la relación mujer/hombre observada en el SII en el mundo occidental (2:1). Por otro lado, esta patología es más prevalente en edades más jóvenes, aunque se ha descrito un segundo pico de incidencia en edades avanzadas. Todos estos datos son indicativos de que entre las variables que influyen en la prevalencia de esta patología se incluyen la edad, el sexo, la procedencia geográfica y la población que es objeto de estudio (población general o población que consulta con el médico (Mearin y Montoro, 2012).

1.6 Etiopatogenia y fisiopatología

Aunque la fisiopatología de esta enfermedad no se conoce con precisión, no parece que en su etiología esté implicada una sola causa, por lo que se han estudiado diversos factores que podrían estar implicados, y que se pueden observar en todos o casi todos los pacientes que presentan este síndrome (Mearín y Montoro, 2012a). Se resumen en la **tabla 1**:

Tabla 1: Factores causales del SII y cómo se manifiestan

Factores	Manifestaciones
Alteración de la función sensio-motora	<ul style="list-style-type: none">▪ Alteración de la motilidad▪ Aumento de la sensibilidad intestinal lo que origina una urgencia defecatoria▪ Gases y distensión abdominal▪ Disfunción del eje cerebrointestinal que muestra una actividad anormal de la motilidad intestinal
Factores psicosociales	<ul style="list-style-type: none">▪ Ansiedad
(No constituyen un criterio de diagnóstico)	<ul style="list-style-type: none">▪ Pánico

según los de ROMA IV)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alteraciones de del estado de ánimo ▪ Maltratos y abusos sexuales
Predisposición Genética	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Antecedentes familiares aumentan la probabilidad de desarrollar esta enfermedad
Alteración de la microbiota	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Disminuye el número de <i>bifidobacterium</i> y <i>lactobacillus</i> ▪ Sobrecrecimiento bacteriano
Inflamación	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Aumento de mastocitos que están implicados en la hipersensibilidad visceral ▪ Incremento de los niveles de IL-6, IL-1β y TNF-α

1.7 Abordaje terapéutico (Costa et al., 2013)

Tratamiento no farmacológico

El objetivo de este tratamiento es evitar las exacerbaciones de los síntomas que pueden empeorar la calidad de vida del paciente. Por ello, una de las principales medidas es educar al paciente para evitar aquellas situaciones que pueden agravar dichos síntomas:

- Estrés, realizando terapias como yoga y practicar actividad física con frecuencia.
- Evitar el consumo de fármacos que puedan interferir en la enfermedad.
- Realizar dieta en función del tipo de SII que se padezca, en el caso del SII-E la dieta consistirá en fibra e hidratación para contrarrestar ese estreñimiento; o en el caso del SII-D se deberán evitar alimentos que puedan empeorar dicho síntoma como frutas, xilitol y sorbitol.

Tratamiento farmacológico

- Fibra: diversos estudios han puesto de manifiesto el efecto beneficioso para los pacientes de la fibra soluble, como la ispágula, ya que en general mejora la sintomatología salvo el dolor abdominal.

- Laxantes: son beneficiosos para los pacientes que presentan el subtipo SII-E, aunque no existen estudios clínicos que lo avalen; por ejemplo, el polietilenglicol mejoró el estreñimiento pero no el dolor abdominal.
- Antidiarreicos: la loperamida es efectiva en el caso del SII-D, pero no presenta diferencias frente a placebo; también se usan resinas de intercambio iónico y codeína, aunque tampoco existen evidencias científicas en cuanto a su utilidad.
- Espasmolíticos: se realizó un estudio con 6 espasmolíticos diferentes, y el resultado fue que el 56% de los pacientes tratados con dichos fármacos presentó mejoría global frente al 38% de los que fueron tratados con placebo, que también presentaron mejoría. Los fármacos fueron: bromuro de cimetropro, bromuro de butilescolamina, mebeverina, bromuro de otilonio, bromuro de pinaverio y trimebutina
- Antidepresivos: ATC a bajas dosis para el SII-D e ISRS para el SII-E.
- Antibióticos: neomicina, metronidazol, rifamixina y claritromicina han demostrado mejorar los síntomas globales y la hinchazón abdominal, especialmente en paciente con SII y diarrea.
- Prebióticos: Parecen aliviar la hinchazón abdominal y mejorar la sintomatología global

2. Objetivos

El objetivo de este estudio ha sido realizar una revisión bibliográfica de la evidencia científica existente hasta la fecha sobre factores causales del SII a través de modelos de experimentación preclínica, con la finalidad de contribuir a identificar las causas que pueden desencadenar este síndrome y su relación con los mecanismos fisiológicos.

3. Material y Métodos

Este proyecto consiste en una revisión bibliográfica basada en la información obtenida durante el periodo desde Enero de 2017 hasta Mayo del presente año, a través de las bases de datos PubMed y Scopus.

La búsqueda se realizó principalmente en inglés, puesto que es la lengua vehicular en el campo científico.

La estrategia de búsqueda bibliográfica está basada en los descriptores siguientes: IBS (acrónimo anglosajón de irritable bowel síndrome), preclinical models, in vivo models, irritable bowel syndrome, mice models, animal models y rats

Los operadores booleanos utilizados fueron: “AND” y “OR”, los cuales se usaron para relacionar las palabras clave con el fin de encontrar todos los artículos existentes y válidos según el objetivo marcado en el trabajo. El conector “OR” se usó para relacionar las palabras con un significado similar, por ejemplo: “*irritable bowel syndrome*” e “*irritable colon*” escrito entre paréntesis. Mientras que el conector “AND” se utilizó entre todas las palabras o conjunto de palabras para dar una mayor sensibilidad y especificidad a la búsqueda.

Con esta metodología de búsqueda se hallaron 201 artículos en Pubmed de los cuales 38 fueron seleccionados según su contenido en el título. Después se procedió a leer los resúmenes y resultados de los seleccionados para ver cuáles eran aplicables al tema de estudio, y finalmente los artículos seleccionados fueron 12.

Se procedió a realizar la misma búsqueda en Scopus, utilizando las mismas palabras clave.

Se encontraron 205 artículos los cuales fueron clasificados por su título y se tuvieron en cuenta aquellos que ya habían sido seleccionados en la búsqueda de Pubmed, obteniéndose un total de 34 artículos; después se procedió a leer el resumen por lo que resultaron finalmente ser 3 artículos los que se decidieron incluir en la revisión.

Esta revisión bibliográfica **incluye** todos los artículos que:

- Eran ensayos in vivo
- Utilizaban modelos animales
- Su publicación fue posterior al año 2007

Y fueron **excluidos** del estudio aquellos artículos que:

- Estuvieran redactados en lengua no inglesa
- No eran de libre acceso
- Eran estudios in vitro o en humanos
- Publicación anterior al año 2007
- Eran revisiones sistemáticas
- Estaban repetidos

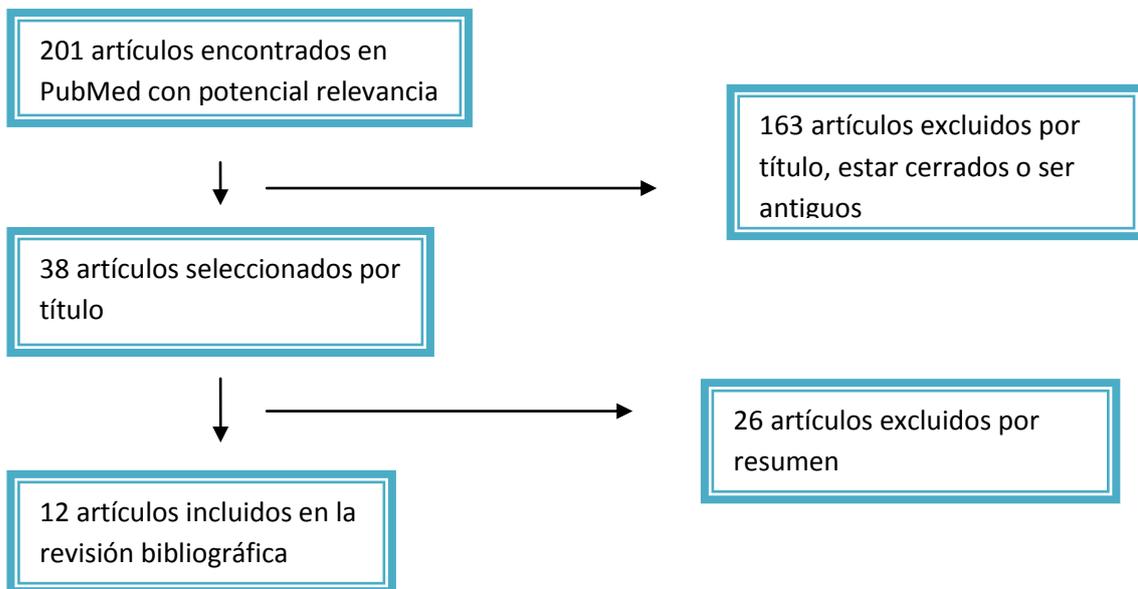
Con el fin de organizar la información obtenida, se elaboró un guion en forma de tabla donde se clasificaron los artículos según la propiedad destacada a la que hacía referencia. A su vez, de cada uno de ellos se analizó la información clave: autor y año de publicación, objeto de estudio, tipo de cepa animal, tamaño de muestra, como fue inducido el síndrome de intestino

irritable tipo diarrea, como se procedió en el grupo control y, en su caso, que pruebas se hicieron de manera complementaria para evaluar algún parámetro con una metodología concreta, y cuál fue su resultado.

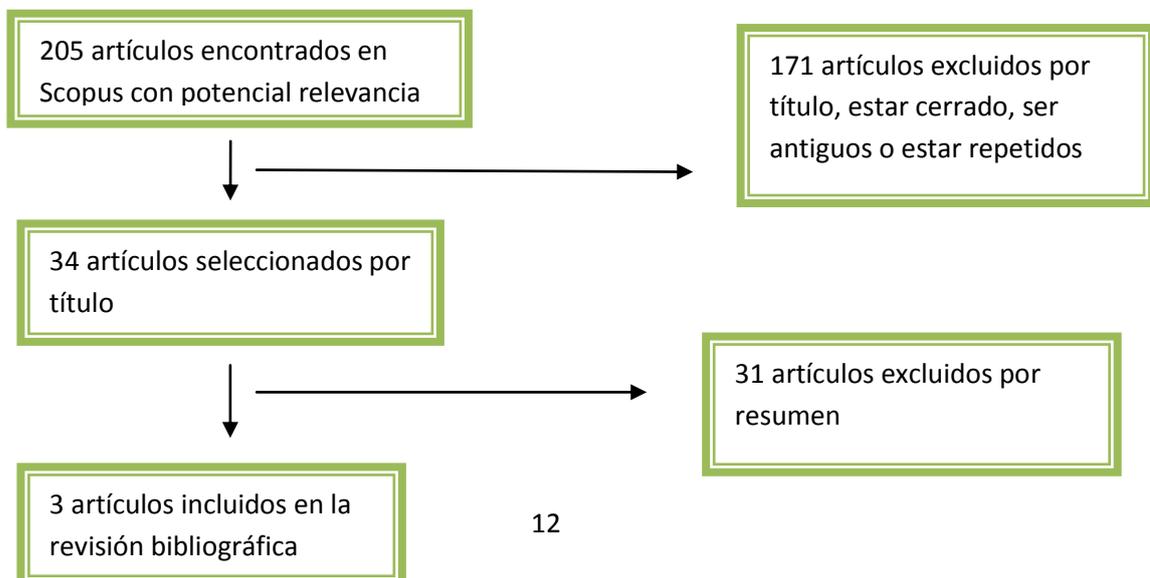
Cabría destacar que se ha prestado especial atención a artículos de revisiones no incluidos dentro de la selección de artículos, así como a publicaciones de autores con especial relevancia como Mearin F. (Mearin, 2011; Mearin y Montoro, 2012ab), y guías de distintas entidades y sociedades, como por ejemplo la Sociedad Española de Patología Digestiva o la Asociación Española de Gastroenterología (GTGPC-SII, 2005; Costa et al., 2013; Jiménez Contreras, 2017).

A continuación se muestran los diagramas de flujo de la selección de artículos de las dos búsquedas:

Búsqueda realizada en Pubmed



Búsqueda realizada en Scopus



4. Resultados

(Relación de tablas de resultados en el Anexo I)

Los modelos de experimentación preclínica son aquellos que no se realizan en seres humanos, sino en animales o en líneas celulares. Fundamentalmente su uso está justificado para realizar estudios de seguridad, toxicidad, análisis farmacocinético, etc. Por consiguiente, para que estos modelos sean válidos deben imitar la enfermedad a la cual se quiere aplicar el tratamiento profiláctico o curativo en cuestión, por lo que este tipo de estudios puede ayudarnos a entender cuáles son los factores causales que desencadenan la enfermedad.

Hay tres formas de realizar estos estudios: uno es *in vitro*, es decir, con células de tejidos que pueden ser incluso humanas; también constituiría un modelo preclínico un ensayo *ex vivo*, que se lleva a cabo sobre un órgano aislado de un animal; y por otro lado, estudios *in vivo*, que es un tipo de ensayo realizado exclusivamente en organismos animales vivos, siendo este último el seleccionado para esta revisión.

Principalmente se encontraron dos tipos de artículos: por un lado los que llevaban como objetivo investigar exclusivamente las causas del SII-D, y por consiguiente se diseñaban una serie de modelos preclínicos en animales que imitaban los síntomas de la enfermedad para comprobar, mediante una serie de evaluaciones, si la causa inductora de la patología de estudio en un modelo concreto realmente desencadenaba el síndrome o no. Y por otro, los que tenían por objeto encontrar un remedio que aliviase los síntomas de esta enfermedad, o que pudieran prevenirla, valorando sus efectos en un modelo animal al que se le había inducido un SII-D, para luego realizar diversas evaluaciones con el fin de comprobar paralelamente si el síndrome se había instaurado con éxito en un ensayo frente a controles (comparativa entre un grupo control sano y un grupo control de la patología) y posteriormente observar si el remedio en cuestión generaba la mejoría o la prevención de esta enfermedad en los animales a los que se les había inducido frente a los controles (comparativa entre el grupo control de la patología y diferentes grupos tratados tras la inducción o previos a la inducción del síndrome).

Por tanto clasificaremos el análisis de los resultados en dos apartados, uno dedicado a los estudios *in vivo* exclusivamente sobre evaluación de posibles causas del SII-D, que se corresponden con la tabla 1 del Anexo I, y otro que recopilará los estudios preclínicos sobre distintos tratamientos ensayados en distintos modelos animales a los que se les ha inducido previamente un SII-D, que se corresponden con la tabla 2 del Anexo I.

4.1 Estudios *in vivo* exclusivamente sobre evaluación de distintas causas en modelos de SII-D

Como se dijo anteriormente, esta enfermedad se caracteriza por una serie de síntomas que aparentemente no tienen ninguna causa orgánica, aunque sí parece que el estrés es una de las causas que pueden desencadenar ésta enfermedad, por lo que en los siguientes artículos se ha podido comprobar que en principio puede ser uno de los factores más importantes (Anexo I, tabla 1).

También cabría destacar que, en casi todos los estudios, una vez inducido el SII-D se ha procedido a evaluar el umbral de dolor visceral, lo que ha llevado a la conclusión de que en los casos donde se ha instaurado con éxito este síndrome, este umbral se ha reducido, por lo que se pone de manifiesto que los animales padecen hiperalgesia, un síntoma característico de esta enfermedad como se ha visto anteriormente. Además en todos los casos se ha podido observar cómo los animales presentaban diarrea, que es el síntoma principal de esta variante de la enfermedad.

Ning et al. (2008) (Anexo I, tabla 1) estudió el papel que juega la interacción del eje cerebro-intestino en la patogénesis del SII-D, por ello procedió a inducir un nuevo modelo de SII-D en ratas Wistar macho donde se comparaba el estrés agudo con el estrés crónico. Para ello se procedió a anestesiarse a las ratas para colocarle un electrodo en el músculo abdominal oblicuo, y se procedió de dos formas en función del tipo de estrés; en el estrés agudo (denominado estrés de restricción) se inmovilizaron los hombros, miembros anteriores y tronco torácico con un arnés con cinta adhesiva, restringiendo su movimiento pero no evitándolo. En el caso del estrés crónico se sometieron a los siguientes factores en orden aleatorio: iluminación durante la noche (12h), subir la Tª ambiente a los 45°C (5min), restricción de agua (24h), bajar la Tª a los 4°C (3min), colocar una pinza en la cola (1min), someter a un nivel de vibración de 120/min (40min) y la privación de alimentos (24h). Al grupo de estrés crónico, pasada una semana se sometió a estrés agudo durante 1h. Para comprobar si este método era válido, se procedió a evaluar la anhedonia (comportamiento apático) midiendo la cantidad de sacarosa consumida en 24h, la motilidad del colon contando el número de bolos fecales en 1h, la hipersensibilidad visceral mediante distensión del colon con un catéter de embolismo arterial, y la fisiología epitelial del colon desde dos puntos de vista: uno mediante inmunofluorescencia y el otro incorporándole unos electrodos y probando su resistencia tras realizarle descargas. Se pudo comprobar que el síndrome se había instaurado con éxito, puesto que las ratas presentaban alterados los parámetros a evaluar frente a los controles.

Dos años más tarde, Sun y Lan (2010) (Anexo I, tabla 1) investigaron la expresión del factor de transcripción RunX3 y del factor de crecimiento transformante $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) en el colon de ratas Wistar adultas a las que se les había inducido un SII-D. RunX3 juega un papel muy importante en la transcripción de inmunocitos, especialmente linfocitos T y células dendríticas, en el caso de TGF- $\beta 1$, modula el crecimiento y la diferenciación de varios tipos de inmunocitos y no inmunocitos por lo que podrían suprimir la inflamación intestinal. La implantación del SII-D fue realizada mediante estrés por restricción como se describió anteriormente (Ning et al., 2008) y además se procedió a realizar una instilación de 40 ml de ácido acético vía rectal, procediéndose a lavar posteriormente con un tampón fosfato salino (PBS); a la semana de esta práctica también se sometieron a estrés por restricción. Para comprobar si el síndrome se había instaurado se evaluaron las funciones de sensibilidad visceral tras insertar un catéter de 8F con un sáculo a 7cm del recto y la expresión de RunX3 y TGF- $\beta 1$ en el tejido del colon mediante inmunohistoquímica. Tras estas evaluaciones se pudo comprobar que el modelo se había instaurado debido a que las ratas controles presentaban una menor sensibilidad visceral, pero fue llamativo que no hubo diferencias en la expresión de proteínas entre los distintos grupos.

Por otro lado Zhang et al. (2011) (Anexo I, tabla 1) formularon una hipótesis de que cuando existe una expresión elevada del factor de transcripción codificado por el gen fos (C-fos) en el SNC se correlaciona con una hipersensibilidad visceral desencadenada por un SII; para ello se sometieron a ratas Wistar macho al procedimiento de inducción de estrés crónico o de estrés aguda tal y como se describió anteriormente en el caso de Ning et al. (2008). Posteriormente, se evaluaron las funciones de aumento de peso corporal, motilidad del colon contando el número de bolos fecales depositados en 1h y sensibilidad abdominal usando un balón colorrectal. Tras estas evaluaciones se vio que las ratas tratadas presentaban alteraciones frente a las que no lo fueron. Después se sacrificaron, se les extrajo el colon y el hipocampo y, mediante inmunohistoquímica, se evaluó la expresión de C-fos, que sólo se presentó elevado en el hipocampo pero no en el colon; además mostraron una correlación significativa con las células enterocromafines (EC) y serotonina (5-HT), que se mostraron aumentadas frente a los controles. Asimismo se realizó un estudio histológico que no presentó ninguna alteración ni en las ratas tratadas ni tampoco en los controles.

En esta línea de investigación Liang et al. (2012) (Anexo I, tabla 1) estudió la relación que tienen los péptidos intestinales del cerebro y las hormonas gastrointestinales en relación a la motilidad intestinal. Para ello se llevó a cabo un modelo de estrés de evitación al agua (WAS) que imitaba al SII-D en ratas Wistar adultas macho (**figura 3**). Las ratas se colocaron en una

plataforma de plexiglás en el centro de una jaula cubierta con 1 cm de agua a 25°C durante 1h al día, 10 días consecutivos; en el caso de los controles, la jaula no se llenó con agua. Para evaluar si el modelo fue válido se evaluó el número de deposiciones en 1h tras el WAS y tras someterlas, además, a estrés agudo como describe Ning et al. (2008) como medida de la motilidad del colon, resultando incrementada en las ratas tratadas con WAS en los 5 primeros días más que en los 5 últimos; sin embargo fue uniforme en las tratadas con estrés de restricción. Después se sacrificaron las ratas y se procedió a realizar un ensayo ELISA para determinar los niveles de péptidos intestinales y hormonas gastrointestinales en plasma de sangre del corazón, siendo aumentados los niveles de péptidos y disminuidos los niveles de hormonas en comparación con el grupo control. Además se determinaron los niveles de canales intracelulares de calcio BK (IBK_{Ca}) y de canales intracelulares de potasio dependientes de voltaje (IKv) en plasma, mediante el método Patch-Clamp descrito por los autores, evaluando la intensidad de corriente, siendo ésta disminuida para el primer caso y aumentada para el segundo.

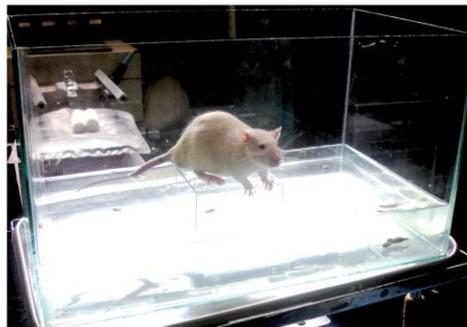


Figura 3: Rata siendo sometida a WAS (Fuente: Rojas-Macías et al., 2010)

Además se han estudiado los efectos de metabolitos tóxicos producidos por bacterias que habitan en nuestro intestino y que pudieran guardar algún tipo de correlación con este síndrome; este es el caso del metilglioxal. En un estudio realizado por Zhang et al. (2014) en ratas Wistar hembras adultas (Anexo I, tabla 1), se procedió a administrar mediante un enema, soluciones de 1 ml con una concentración creciente de esta molécula (30mM, 60 mM, 90mM, 120mM y 150 mM). Las ratas controles fueron tratadas con 1ml de solución salina administrada también mediante un enema. Para evaluar su efecto se realizaron mediciones del contenido de agua fecal, el reflejo de retirada abdominal mediante la inserción de un globo a 2 cm del ano, si la rata presentaba dolor de cabeza mediante la observación de si la rata se lamia las patas o se rascaba la cabeza, y evaluándose el grado de anhedonia tras exponerse a una

solución de sacarosa al 1%. En todos los grupos se pudieron comprobar resultados alterados frente al grupo control excepto en el consumo de sacarosa, que sólo fue significativo para el grupo de 150 mM. Tras estas pruebas se decapitaron las ratas y se tomaron muestras de sangre 24h después, para analizar los niveles de 5-HT utilizando un kit ELISA que aumentó en los casos en los que se administró 30, 60 y 90 mM, mientras que en el caso de 120 mM no hubo diferencias significativas y en el caso de 150 mM se comprobó una disminución significativa.

4.2 Tratamientos ensayados en distintos modelos animales a los que se les ha inducido previamente un SII-D

Uno de los retos más importantes en el desarrollo de nuevas moléculas con posible utilización en la terapéutica o la prevención del SII es encontrar un tratamiento que sea eficaz y que contribuya a mejorar la calidad de vida de los pacientes que padecen esta enfermedad. Como se ha reiterado varias veces a lo largo de la revisión, no se conocen las causas con total certeza lo que conlleva una dificultad añadida a la hora de encontrar este tratamiento.

En este apartado se incluyen los artículos dirigidos a ensayar la eficacia de diversas sustancias que pueden ser principios activos, probióticos, extractos de plantas, etc. En todos ellos se cumple que se selecciona un grupo control, que no se somete a ningún tipo de tratamiento, un grupo al que se le induce un SII-D que también se considera control pero de daño, y uno o varios grupos de animales a los que se les administra el tratamiento en cuestión.

Como ya se ha indicado previamente, este síndrome se caracteriza por una hipersensibilidad visceral cuyo factor etiológico puede ser el estrés. Partiendo de esta premisa, O'Mahony (2011) (Anexo I, tabla 2) evaluaron el efecto de la gabapentina sobre las variables anteriores; para ello utilizaron dos cepas de animales diferentes, ratas Wistar Kyoto (WKY) y ratas Sprague-Dawley (SD). Se llevaron a cabo dos modelos, el modelo de separación materna neonatal, que consistió en separar las crías de su madre durante 3h desde su segundo día de vida hasta el día 12, y el modelo campo abierto, que consistió en colocar a la rata sobre un recinto de 90 cm de diámetro y paredes de 40 cm, con un suelo de arena blanca que se iluminó con 900 lux; las ratas fueron colocadas sobre la arena durante 10 min y se registró su número de movimientos así como el número de bolos fecales. El tratamiento consistió en una inyección i.p. de solución salina, Gabapentina 10 mg/Kg o 30mg/Kg a las ratas WKY y a las ratas SD sólo se les administró solución salina vía i.p. por lo que se consideraron como un grupo

control. Tras este tratamiento se sometieron a la prueba de distensión colorrectal mediante un globo de látex a 1 cm del ano. Los resultados pusieron de manifiesto que las ratas WKY eran más hipersensibles que las SD ya que tuvieron un umbral más bajo; además, las ratas que habían sido sometidas a separación neonatal presentaron un umbral más bajo frente a los controles. En todos los casos la gabapentina de 30mg/Kg aumentó considerablemente el umbral de dolor (no se muestran datos de la gabapentina de 10 mg/Kg). En el caso de la prueba de campo abierto, las ratas WKY mostraron un mayor número de bolos fecales y movimientos frente a las SD y no hubo ninguna mejoría cuando se administraron las dos dosis de gabapentina. En el caso de los grupos que habían sido separados al nacer, se pudo comprobar también un aumento de pellets fecales y de movimientos corporales (frotamiento de la cabeza, lamido de las patas o desplazamiento por el cubículo), alteraciones que en este caso la dosis de 30mg/Kg de gabapentina sí consiguió reducir significativamente. De nuevo no se muestran los datos para la dosis de 10 mg/Kg de gabapentina.

Por otro lado Liu et al. (2012) estudiaron las propiedades de la planta *Fagopyrum cymosum* (Fag) frente al probiótico VSL#3 en modelos de ratas SD adultas (Anexo I, tabla 2). El tratamiento se administró una vez al día durante dos semanas por vía oral, administrándole a los controles solamente solución salina. El modelo para inducir el SII-D fue el de separación materna neonatal, siendo separados durante 3h entre los días 4 y 21; además se le administró intracolónicamente entre 0.2 y 0.5 ml de ácido acético. Los controles no fueron separados de sus madres y se les administró solución salina en lugar de ácido acético. Se evaluó el dolor abdominal mediante la inserción de un balón de 2.5 X 4 cm a 1 cm del ano y también se evaluó la permeabilidad total del intestino hacia moléculas grandes, administrándose vía oral 0.7 µg de Cr-AEDT y midiendo la velocidad de excreción en orina. Por una lado en las ratas que no habían recibido tratamiento de probiótico ni Fag mostraron un umbral más bajo de dolor visceral y un aumento de permeabilidad frente a los grupos controles. En el caso de las ratas que habían recibido tratamiento de Fag y VSL#3 presentaron un umbral más alto de dolor y una permeabilidad intestinal menor. Después las ratas fueron sacrificadas y se evaluó el daño colónico producido por la actividad mieloperoxidasa (MPO), se observó la histología del colon mediante una tinción con hematoxilina y se analizó la ocludina y claudina colónica (unas proteínas que conforman las uniones entre las células epiteliales y regulan la permeabilidad paracelular) mediante el ensayo de Western-Blot. En todos los casos los controles no presentaron alteraciones en las distintas funciones evaluadas frente al grupo separado de su madre y tratado con ácido acético, que sí las mostraron, presentándose una tendencia a la

normalización significativa en el grupo tratado con Fag que fue comparable al tratado con VSL#3.



Figura 4: *Fagopyrum cymosum* (Fuente: Google imágenes)

Tan et al. (2013) llevaron a cabo un estudio para investigar el efecto de la melatonina sobre los trastornos de la contractibilidad del músculo liso colónico (Anexo I, tabla 2). La cepa animal utilizada fueron ratas Wistar adultas a las que se les indujo un SII-D a partir del modelo WAS llenándose con agua hasta 1cm de altura y la exposición fue de 1 hora durante 10 días consecutivos, en este caso las ratas control permanecieron en sus jaulas pero sin agua ni alimento durante ese periodo para provocar un estrés simulado. Los grupos establecidos fueron un grupo control que no recibió ni WAS ni melatonina pero sí el vehículo de ésta, otro que recibió WAS y vehículo y otro más que recibió WAS y 10 mg/Kg de melatonina i.p. 30 minutos antes del WAS. Seguidamente se procedió a evaluar la motilidad intestinal midiendo el número de bolos fecales depositados durante 24h, antes, durante y después del tratamiento con WAS aumentando en el número en este caso y observándose una clara disminución en el caso de las ratas tratadas con melatonina. Posteriormente las ratas fueron sacrificadas y se midió, usando un kit de ELISA, la concentración de melatonina y serotonina en plasma de sangre recogida del corazón. En el grupo WAS tratado con melatonina, aumentó el nivel de ésta comparado con los otros dos grupos, y además se observó que WAS aumentó la concentración seria de serotonina frente al grupo control, efecto que fue inhibido por la administración intraperitoneal de melatonina.

Utilizando el mismo modelo para inducir el SII-D, Da Silva et al. (2014), estudió a través de WAS si esta enfermedad era capaz de modificar ciertas funciones y estructuras fisiológicas y si el tratamiento durante 14 días con *Lactobacillus farciminis* previene estas alteraciones (Anexo I, tabla 2). En este caso las ratas fueron sometidas a tratamiento WAS también 1h pero durante 4 días y los controles se colocaron en el mismo recipiente pero sin agua. Se procedió a evaluar la sensibilidad visceral mediante un catéter de látex con una longitud de 4 cm insertado a 2 cm

del ano, la permeabilidad intestinal paracelular tras administrar una solución de Cr-AEDT y midiéndose su concentración en orina de 24h. En los anteriores casos, se observó que estos parámetros estaban alterados en el grupo WAS frente al grupo control pero tendían a la normalidad en el grupo tratado con el probiótico. Las ratas fueron sacrificadas para evaluar el daño celular mediante una tinción de un corte histológico con el reactivo de Schiff, también se realizó un análisis inmunohistoquímico mediante tinción con anticuerpos y por último se realizó un análisis de o-glicosilación de la mucina que se evaluó mediante espectrometría de masas calculándose el porcentaje relativo de cada oligosacárido. Destacar que sólo se observaron diferencias entre el grupo tratado con WAS y el control en el caso de la o-glicosilación presentando el primero muchas más estructuras que el segundo que además fueron más largas, en las otras evaluaciones no hubo diferencias significativas entre los grupos.

Otra de las investigaciones fue la de Buckley et al. (2014) que estudiaron el efecto de la interleucina 6 (IL-6) y el receptor del factor liberador de corticotropina (CRFR) en el dolor visceral y la defecación (Anexo I, tabla 2). Para llevar a cabo tal estudio se le indujo un SII-D utilizando como cepa animal ratas WKY y ratas SD, creándose tres grupos: uno que recibió solución salina, otro que recibió un antagonista del receptor de IL-6 y un tercero que recibió un antagonista del CRFR junto con el de IL-6. El modelo para inducir el SII-D en este caso fue el modelo de campo abierto, que consistió en colocar a la rata sobre una jaula con un suelo de arena blanca que estaba sometida a una intensa iluminación, durante 10 min. Una vez sometidos a esta prueba, se procedió a evaluar la sensibilidad visceral mediante la inserción de un globo de látex de 6cm a 1 cm del ano. Se pudo comprobar que las ratas SD presentaron un umbral más alto de dolor que las WYK, además este umbral aumentó en las ratas WKY tratadas con los antagonistas siendo comparable al de las ratas SD (los umbrales de las ratas SD tras el tratamiento también aumentaron). Seguidamente la rata fue sacrificada y se midieron los valores de ocludina y claudina mediante electroforesis, y también los niveles de IL-6 en muestras de plasma mediante test ELISA. La ocludina no mostró variaciones tras el tratamiento del antagonista de IL-6 pero si disminuyó en el tratamiento combinado; sin embargo la claudina fue menor en ambos tratamientos; el nivel de IL-6 en plasma no mostró diferencias significativas en ningún tratamiento frente al grupo control.

Como ha resultado en los estudios de Liu et al. (2012) y Da Silva et al. (2014), los probióticos tienen la capacidad de mejorar la evolución de este síndrome, y en esa misma línea Nébot-Vivinus et al. (2014) estudiaron el efecto del probiótico LT en modelos con SII-D inducido (Anexo I, tabla 2). Esta inducción consistió en el modelo WAS una hora durante 4 días consecutivos, y además se les administró vía rectal 0.3 ml de una solución de sobrenadantes

fecales de pacientes con SII-D; en este caso la cepa utilizada fueron ratones macho C57/B16 de 6 a 8 semanas de vida. En el caso de los controles no se sometieron a WAS pero sí se les administró el sobrenadante fecal de pacientes sanos. Mediante un catéter de distensión tipo Fogarty insertado a 2.5 cm del recto, se evaluó la hipersensibilidad visceral presentando un umbral de dolor más bajo los ratones sometidos a la inducción del SII-D, tendiendo a normalizarse en el caso de las tratadas con LT. También se midió la permeabilidad visceral midiendo la radioactividad del Cr-AEDT en orina recogida durante 6h. Los grupos sometidos a estrés presentaron este parámetro aumentado y los tratados con LT mostraron un resultado parecido al de los grupos controles que fue menor. En ambas evaluaciones el LT no presentó ninguna mejoría en los grupos tratados que no se sometieron a estrés frente a los grupos controles. Los ratones fueron sacrificados y mediante electroforesis se midió la expresión de ocludina en muestras del colon, que disminuyó en tratamiento con LT pero en ausencia de estrés no se vio modificado. También mediante inmunohistoquímica, se midió la expresión de TLR-4 que aumentó en los casos de estrés y fue similar a los controles en el caso de los tratados con LT.



Figura 5: Estructura de catéter tipo Fogarty (Fuente: Google imágenes)

Sobczak et al. (2015) realizaron un estudio cuyo objetivo fue caracterizar el efecto de un colorante agonista del receptor nociceptivo y del opioide μ (NOP/MOP) mixto llamado BU08070 sobre la motilidad intestinal (Anexo I, tabla 2), incluyendo diarrea y dolor abdominal en ratones albinos macho BALB/c a los que se les indujo un SII-D inyectándoles en el peritoneo 10 ml/Kg al 0.75% de una solución de ácido acético; además, bajo anestesia con isoflurano, se les inyectó en el colon 50 μ l de aceite de mostaza al 1% en etanol al 70%. Se realizó la evaluación de la motilidad intestinal contando el número de pellets fecales durante 1h, siendo el grupo con estrés inducido el que presentó mayor número de estos frente al grupo control. También para evaluar la motilidad se les administró aceite de ricino 200 μ l v.o., tardando mucho más en aparecer la diarrea en el grupo control que en el grupo al que se le indujo el estrés. Para medir el dolor visceral se contaron el número de contorsiones que realizaban los ratones tras la administración del ácido acético, presentando muchas menos el grupo tratado

con el colorante BU08070; también se midió tras la administración del aceite de mostaza y el resultado fue el mismo. El tránsito intestinal se midió mediante la administración del colorante azul de Evans y contándose el tiempo transcurrido entre la administración y la primera aparición de heces azules, aumentando este tiempo de manera directamente proporcional al aumento de de la dosis del colorante. Otra evaluación de la motilidad fue mediante la expulsión del bolo fecal al insertarse una perla de vidrio a 37°C de 2mm a 2.5cm del ano, este tiempo aumentó en el grupo tratado con BU08070. Se administraron a los ratones además de la solución del colorante, una solución de rojo fenol vía oral, 20 minutos después los ratones se sacrificaron y se les extrajo el estómago y el colon, donde se obtuvo un sobrenadante para evaluar el vaciado gástrico y el centro geométrico mediante colorimetría, no presentándose ninguna diferencia entre los grupos. Mientras se fueron realizando las evaluaciones, también se valoró la actividad agonista MOP/NOP del colorante. Para ello, en las pruebas de sensibilidad visceral y expulsión del bolo fecal se administraron antagonistas NOP y MOP (J-113397 y β -funaltrexamina, respectivamente) i.p. 15 minutos antes de la administración de BU08070; el resultado fue que estos antagonistas inhibían el efecto del colorante al presentar una mayor sensibilidad visceral y un menor tiempo de expulsión de la perla de vidrio frente a los tratados con BU08070 solamente.

Una de las alternativas que últimamente cuenta más seguidores que padecen esta enfermedad es la medicina tradicional china. Así, Yin et al. (2015) investigaron si el Tong Xie Yao Fang (TXYF) tiene la capacidad de mejorar los síntomas del SII (Anexo I, tabla 2). Este remedio está compuesto de rizoma de *Atractylodes*, raíz de ponía blanca, cáscara de mandarina seca y *Saposhnikovia divaricata*, y se probó en ratas Wistar de 8 días de edad frente al pinaverio, que es un espasmolítico. El modelo utilizado en este caso para inducir el SII-D fue uno de hipersensibilidad visceral que consistió en: los días 8 y 12 insertar un balón de distensión en el colon a 2 cm del ano y se expandió dos veces al día durante un minuto, dejando un margen de 30 minutos entre las expansiones; los días 13 y 17 el procedimiento fue el mismo pero en el recto, y los días 18 y 21 se inyectaron en el globo de un catéter de distensión infantil 0.1 ml de agua; además todos estos días las ratas se separaron de sus madres durante 1h y después se devolvieron a las jaulas. El protocolo se volvió a repetir entero durante 14 días. Tras este procedimiento se procedió a evaluar la sensibilidad visceral mediante la inserción de un globo de distensión a 6 cm del ano, también se observó la frecuencia de defecación que presentaron durante una hora habiendo estado en ayuno 12h; se pudo comprobar el establecimiento exitoso de la patología, ya que presentaron alteraciones de los parámetros frente al grupo control que no se sometió a ningún tratamiento. A las ratas se les insertó una perla de vidrio

en el colon para comprobar el tránsito y se pudo comprobar que las ratas con SII-D mostraron un tiempo menor que las controles; además este tiempo aumentó tras el tratamiento durante 14 días de TXYF. Posteriormente las ratas fueron sacrificadas y se les extirpó el colon y el hipotálamo para el análisis de 5-HT, sustancia P y expresión de proteínas mediadoras de la inflamación y el daño mediante PCR, electroforesis y análisis de imágenes médicas digitales, mostrándose todas las anteriores moléculas a unos niveles superiores en los grupos con SII-D frente a los controles; también se demostró que estos niveles se redujeron en los grupos tratado con TXYF. Asimismo, se analizaron los niveles de 5HT y sustancia P en el hipotálamo mediante tinción inmunohistoquímica como describen los autores, siendo mayor la expresión en los grupos con SII-D que en los controles; también se dio la peculiaridad que tras el tratamiento con TXYF los niveles disminuyen en el colon pero no en el hipotálamo. En todos los casos los resultados tras la administración de TXYF fueron comparables a los emitidos por el pinaverio, por lo que demostró una eficacia similar.

Como hemos podido comprobar anteriormente en el estudio de Sobczak et al. (2015), el colorante B08070 tenía carácter agonista opioide MOP/NOP y resultó reducir los síntomas del SII-D en el modelo al que se le había inducido. Más tarde Zielin'ska et al. (2015), caracterizaron el efecto de un agonista mixto MOP/DOP sobre la motilidad en ratones macho Balb/C (Anexo I, tabla 2). Este agonista fue la bifalina. Para inducir el SII-D, los animales no fueron colocados en jaulas individuales con antelación para permitir su adaptación, como en el caso de los controles, sino que se colocaron directamente tras administrar el tratamiento de bifalina (5 mg/Kg, i.p.), lo que indujo una hipermotilidad; además se administró aceite de ricino (200 µl) vía oral para inducir diarrea. Se realizaron varios estudios de tránsito gastrointestinal; el primero fue administrar el colorante azul de Evans directamente en el estómago y se midió el tiempo entre la administración y la aparición de pellets fecales coloreados; también se insertó una perla de vidrio en el colon a 37°C a los 15, 45 y 90 minutos tras administrar la bifalina, y se midió el tiempo que tardaron en expulsarlo. En el caso que pasaron 30 min y no lo habían expulsado, se sacrificaron y se comprobó que seguía dentro. También se contó el número de pellets fecales expulsados en una hora, contados en intervalos de 15 min (se asumió un efecto inhibitor sobre la velocidad de excreción si ocurrió una disminución del número y consistencia de las heces frente al grupo control). En todas las pruebas realizadas anteriormente, la bifalina tuvo un claro efecto reductor de la hipermotilidad gastrointestinal frente a los controles. Por último tras inducirles diarrea con el aceite de ricino, se midió el tiempo en aparecer la diarrea, siendo mucho mayor en el caso de los animales tratados con bifalina, y también se comprobó

su efecto agonista administrándola en combinación con naloxona y antagonistas opioides que inhibieron su efecto mostrando claramente su efecto agonista.

En la línea de los tratamientos a base de extractos de plantas, Salaga et al. (2015) estudiaron el de *Calea zacatechichi* en ratones macho recién nacidos C57BL/6N (Anexo I, tabla 2). Para inducir el SII-D se les administró en el colon, bajo anestesia, una solución de aceite de mostaza y también i.p. una solución de ácido acético (10 ml/Kg al 0.75%); en el caso de los controles se administró una solución salina al 5% de dimetilsulfóxido. Se realizaron diversos estudios de motilidad para caracterizar el efecto del extracto, como fueron administrar i.g. colorante azul de Evans y medir el tiempo desde su administración hasta la aparición de heces coloreadas, y también se midió el tiempo que tardaron en expulsar una perla de vidrio insertada en el colon a los 15, 45 y 90 min tras el tratamiento. El extracto produjo claramente un efecto inhibitor de la motilidad, aunque fue corto porque, en la prueba de la perla de vidrio, no se observó a partir de los 45 min. Se midió también el tiempo que tardaba en aparecer la diarrea tras la administración de aceite de ricino y se comparó el efecto del extracto con el de la loperamida; el resultado fue que el extracto previno la diarrea en casi todos los animales hasta el tiempo de corte y que su efecto fue incluso superior al de la loperamida. Además se comprobó si los animales presentaron hipersensibilidad visceral mediante la prueba de retorcimiento y el análisis de sus comportamientos tras la administración, en un caso del aceite de mostaza, y en el otro de ácido acético; en el primer caso la administración del extracto fue oral, mientras que en el segundo fue i.p. En ambos casos el extracto redujo el número de contorsiones, por lo que fue efectivo reduciendo la hipersensibilidad visceral. También se midió la actividad locomotora del animal midiéndose el número de haces infrarrojos cruzados por ratón durante 4 periodos consecutivos de 15 minutos, pero el extracto no modificó esta actividad con respecto a los controles.

5. Discusión

En esta revisión bibliográfica se han valorado diversos estudios que ponían en práctica distintos modelos para inducir a una cepa determinada un SII-D, instaurándose con más o menos éxito. Cabe señalar que en los artículos no sólo se describen estudios *in vivo*, sino también otros estudios *in vitro* y *ex vivo* que por razones de ajuste a nuestro objetivo no han sido descritos en la presente revisión. Por lo tanto, en este apartado agruparemos los distintos artículos que pongan en práctica los mismos modelos para una mejor comprensión y

valoraremos las diferencias que se hayan podido evidenciar tras los resultados, intentando comprender cuales han sido las causas.

Además cabría señalar que los modelos más utilizados en los artículos han sido el WAS y el modelo de ácido acético, seguido por el modelo de separación materna neonatal y el modelo de inducción de estrés. También se pudo observar que lo más frecuente ha sido una combinación entre varios modelos; esto puede comprobarse con mayor facilidad en las tablas del anexo II.

5.1 Análisis de los estudios donde se utiliza WAS

El modelo WAS, ha sido validado por otros estudios, demostrando su efectividad en la implantación del SII-D tal y como describen en su artículo Rojas-Macías et al. (2010). Este modelo se caracteriza por un aumento del número de deposiciones ocasionado por el estrés al que se someten los animales, situación que se comprueba cuando disminuyen a los 5 días de someterlos a la prueba de WAS, pero se mantiene cuando además se someten a estrés por restricción, lo que nos indica que la rata en el primer caso se ha acostumbrado al entorno y el propio organismo tiende a la normalidad (Liang et al., 2012).

Otra de las evidencias que hemos podido comprobar en este método es la implicación de la serotonina en la regulación de la motilidad intestinal, debido a que se ha presentado aumentada en los tejidos de animales que se habían sometido a WAS, tal y como muestran en su estudio Tan et al. (2013), comprobándose también la afirmación del estudio realizado por Menchén (2013), donde se indica que cuando se inhibe farmacológicamente la neurotransmisión de este tipo de neurotransmisor, se produce una disminución de las secreciones que inducen diarrea, algo que podemos comprobar al administrar la melatonina, ya que disminuye las concentraciones de serotonina.

Hemos podido comprobar que el modelo WAS causa un aumento de la permeabilidad visceral, lo que se ha puesto de manifiesto al administrar Cr-AEDT, y posteriormente saber su causa al medir las concentraciones de ocludina y claudina y comprobar que estas están aumentadas. Así un tratamiento dirigido a renovar o a impedir la pérdida de estas proteínas podría ser efectivo para reducir el síntoma de la diarrea (Da Silva et al., 2014; Nébot-Vivinus et al., 2014).

También en el estudio realizado por Nébot-Vivinus et al., (2014), se demuestra una señalización de los síntomas a través de los receptores Toll-Like 4 (TLR-4) debido a que su expresión está aumentada en las cepas a las que se les indujo el SII-D mediante WAS frente a los controles.

5.2 Análisis de los estudios donde se utiliza el modelo del ácido acético

Según la revisión de Menchén (2013) citada anteriormente, se plantea la teoría de que los inmunocitos pueden estar implicados en el desarrollo de esta enfermedad debido a que tienen función de defensa ante situaciones adversas; la mayoría de ellos están presentes en la barrera intestinal y sus niveles se presentan alterados, como se pudo comprobar en el estudio realizado por Sun y Lan (2010) donde se combina la instilación de ácido acético vía rectal con el modelo de estrés por restricción.

En los estudios incluidos en la revisión este modelo siempre se presenta combinado y, a diferencia del modelo WAS que induce el SII-D a través del estrés, el modelo de ácido acético induce esta patología a través de una irritación directa del colon, lo que nos sugiere que un determinado tipo de alimentación combinado con otros factores como el estrés puede desencadenar este síndrome al producir una irritación en nuestro intestino.

En el estudio realizado por Liu et al. (2012) se combina este modelo con el de la separación materna neonatal, otro caso en el que inducimos el síndrome mediante dos factores: por un lado el estrés y por el otro la irritación del intestino. En este caso todas las pruebas tanto de motilidad, dolor visceral y estudios histológicos están alterados, cosa que no ocurre en los demás, por lo que podríamos deducir que este modelo es más efectivo para instaurar el síndrome.

Por otro lado Sobczak et al. (2015) y Salaga et al. (2015) pusieron en práctica modelos en los que se utilizó ácido acético junto con aceite de mostaza, mostrándose en ambos casos un aumento de la motilidad y de la hipersensibilidad visceral; además en ambos casos el tratamiento en cuestión consistía en un agonismo de los receptores opioides MOP y NOP, mostrándose en ambos casos una importante mejoría de los síntomas, por lo que llegamos a la conclusión de que este receptor está implicado en el desarrollo de esta enfermedad y podrían investigarse distintas líneas de tratamientos que implicaran tal receptor.

5.3 Análisis de los estudios donde se utiliza el modelo de separación materna neonatal

Está demostrado que los hechos traumáticos en la infancia pueden ser desencadenantes de un SII en el futuro. Tal y como describe Mechén (2013), en el modelo de separación neonatal, generamos un tipo de estrés psicoemocional en el animal que nos permite conocer cuáles son las alteraciones fisiopatológicas que se producen en el organismo.

Para el estudio de la eficacia de la gabapentina en esta enfermedad, O'Mahony et al. (2011) utilizaron un modelo que, además de incluir la separación materna neonatal, incluía el modelo

de campo abierto; además el estudio se realizó en dos cepas animales, ratas WKY y ratas SD, donde se pudo comprobar que el modelo de separación neonatal se instauró de manera más agresiva que el de campo abierto, pero la gabapentina sólo fue efectiva en el primero. Esto nos llevaría a la conclusión de la dificultad para abordar esta enfermedad, ya que dos modelos distintos para causar la misma enfermedad han variado su agresividad, y que el mismo tratamiento ha servido para un caso más agresivo pero no para otro más leve, lo que nos confirma la individualización del tratamiento de los pacientes y el factor multicausal de esta enfermedad.

En un modelo de sensibilidad visceral junto a separación materna neonatal utilizado por Yin et al. (2015) se pudo comprobar que los niveles de serotonina, sustancia P y mediadores inflamatorios aumentaron tanto en el colon como en el hipotálamo, situación que describe Barreau et al. (2007) en su revisión sobre separación materna neonatal. Un hecho que sería importante destacar en este estudio, sería que el TXYP redujo las concentraciones de serotonina, sustancia P y mediadores de la inflamación en el colon pero no en el hipotálamo, por lo que podríamos considerar la relevancia del eje cerebro-intestino en el transcurso de este síndrome, tal y como describe Menchén (2013).

5.4 Estudio de los modelos que inducen estrés agudo y crónico

Según la revisión de Mechén (2013): “Las recomendaciones del Centro de Estudio de Estrés Posttraumático de EE.UU. sugieren que los modelos físicos inevitables –principalmente, por inmovilización–resultan los más útiles en el estudio de la patología neurodegenerativa asociada a este trastorno, y constituyen los modelos más utilizados en el análisis de los efectos del estrés sobre los sistemas inmune y gastrointestinal.”

Tres son los estudios pertenecientes a esta revisión que utilizan modelos de inducción de estrés agudo o de restricción, y en dos de ellos se utiliza junto al crónico: Sun y Lan (2010), Ning et al. (2008) y Zang et al. (2011), respectivamente.

En cada uno de los estudios podemos comprobar que la patología se ha instaurado con éxito debido a que presentan alterados parámetros como sensibilidad visceral, motilidad, etc. Es importante destacar la anterior afirmación puesto que, tras la realización de estas pruebas, los grupos que fueron sometidos a estrés de restricción obtuvieron el mismo resultado que los sometidos a estrés crónico, por lo que describiría el desarrollo de esta enfermedad en personas que tienen periodos de estrés puntuales en su vida diaria descritos en la introducción frente a casos en los que el estrés sea más continuado y menos evidente.

En el estudio de Zang et al (2011) se vuelve a poner de manifiesto la relación existente entre el eje cerebro-intestino debido a la alta expresión de la proteína C-fos en el hipocampo pero no en el colon, siendo la serotonina y las células enterocromafines las manifestadas en el colon. C-fos estaría relacionada en el desarrollo del síndrome y constituiría una posible línea de investigación para conocer las causas y desarrollar algún tratamiento.

5.5 Análisis de otros modelos

Dependiendo de cada laboratorio o equipo de investigación, se utilizará el método que consideren más adecuado para el desarrollo de su estudio. En este apartado se analizarán los modelos que, al contrario de los estudiados hasta ahora, están menos extendidos y que por lo tanto no se usan con tanta frecuencia o se utilizan de forma complementaria.

Buckley et al. (2014) utilizaron el modelo de campo abierto para investigar el papel que juega la IL-6 y el CRFR cuando se ha desarrollado la enfermedad y el organismo pone en marcha mecanismos para volver a una situación de normalidad. El modelo se instauró con éxito pero en el resultado de los tratamientos hubo divergencias, pues no se observaron diferencias en el tratamiento con el antagonista de la IL-6 en solitario, pero sí cuando se administró en conjunto con el antagonista del CRFR; además, los niveles en plasma de IL-6 deberían haber bajado tras la administración del antagonista del CRFR y sin embargo no fue así. Esto nos llevaría a pensar que ni la IL-6 ni su receptor estarían implicados en ese proceso de tendencia a la normalidad. No obstante, al antagonizar el factor liberador de corticotropina hemos observado una evidente mejoría, por lo que podría deducirse que este factor estaría implicado en el desarrollo de la enfermedad. Cabría realizar más estudios en base a esta línea para poder formular una hipótesis más acertada.

Anteriormente se analizó la capacidad de inhibir los síntomas de esta enfermedad cuando se agoniza el receptor opioide MOP y NOP. Zielin'ska et al. (2015) estudiaron el efecto derivado de la actuación sobre estos receptores mediante un modelo de estrés inmediato simplemente sometiendo al animal a un nuevo entorno que le originó estrés. Tras los resultados podemos comprobar que el estrés vuelve a ser la causa del desarrollo de esta enfermedad, aunque se dé por poco tiempo, y además podemos deducir que no solo el agonismo de NOP y MOP, sino también el de DOP constituye una mejoría de los síntomas y, por tanto, sería interesante seguir estudiando el sistema opioide como base del tratamiento del SII-D.

Otro modelo, no menos curioso, es el puesto en práctica por Nébot-Vivinus et al. (2014). Estos autores indujeron el SII-D mediante WAS (analizado anteriormente), pero además utilizaron una administración vía rectal de sobrenadantes fecales de pacientes diagnosticados de esta enfermedad, mientras que en el caso del grupo control, los sobrenadantes fueron de personas sanas. Según describen los autores, este sobrenadante alteró la permeabilidad intestinal ya que alteró la microbiota y produjo una alteración de la integridad epitelial, lo que nos podría indicar una de las posibles causas de la enfermedad.

5.6 Discusión de los aspectos más relevantes

En este apartado se discutirán los aspectos de más relevancia que han sido comprobados mediante el estudio de los distintos modelos.

En primer lugar, se evaluará la hipersensibilidad visceral. Este síntoma es uno de los característicos de esta enfermedad, pues frente a estímulos que para una persona son normales, para este tipo de pacientes supone un dolor de alta intensidad. Parece ser que el dolor es debido a un aumento de la motilidad que incrementa el número de espasmos que se producen en el intestino del paciente. Sea cual fuere el modelo empleado para inducir el SII-D, en todos los casos, tras la realización de pruebas de hipersensibilidad visceral, se ha producido esta hipersensibilidad. Podríamos concluir que en este proceso es influyente, además de los espasmos, el factor psicológico debido a que en todos los casos se empleó el mismo volumen para distender el intestino en el grupo con SII-D inducido que en el grupo control, siendo el umbral más bajo en el grupo con SII-D. También cabría destacar que en la mayoría de los casos este umbral tuvo cierta tendencia a la normalidad tras la administración de los tratamientos ensayados, lo que nos lleva a pensar no solo en el factor psicológico sino además en otra disfuncionalidad que debería ser estudiada con mayor detenimiento.

Tal y como se ha descrito anteriormente, esta enfermedad se caracteriza por trastornos sintomáticos sin ninguna alteración orgánica que la justifique, afirmación que se ve fundamentada por los estudios de histología. En el estudio de Liu et al. (2012) por ejemplo, en el grupo sometido a separación maternal neonatal, se pudo comprobar que no hubo ninguna alteración histológica, ni tampoco en la actividad de la MPO, aunque sin embargo si se presentaron tales alteraciones en el grupo tratado con ácido acético. Otro de los estudios donde se evaluó el perfil histológico fue el de Zhang et al. (2011), en el cual se aplicó un modelo para inducir SII-D basado fundamentalmente en estrés, aunque tampoco se presentó ninguna alteración histológica. Esta comparativa nos lleva a pensar que sólo se produce daño

histológico en aquellos pacientes en los que la causa que ha desencadenado la enfermedad no fue el estrés, sino algún tipo de compuesto irritante de la mucosa, lo que sería contradictorio con la premisa enunciada anteriormente, pues sólo sería válida para los casos de estrés, ya que en el otro caso sí hay una alteración histológica que puede ser la desencadenante del síndrome.

Otro de los aspectos más llamativos sería lo puesto en relevancia en los estudios de Siobhain et al. (2011) y Buckley et al. (2014), donde se ha comparado el mismo modelo para inducir SII-D en dos cepas animales distintas, siendo las ratas WKY más susceptibles al síndrome que las SD. Esto nos llevaría a pensar que existe una predisposición genética distinta para responder ante los estímulos causados por los distintos modelos, algo extrapolable a los seres humanos.

5.7 La importancia de la microbiota

En el estudio realizado por Zhang et al. (2014) se pudo comprobar la importancia de la microbiota que habita en el intestino de estos pacientes. Estos investigadores se dedicaron a estudiar el efecto de uno de sus metabolitos, el metilglioxal. Este metabolito indujo los síntomas característicos del SII-D, pero en el caso del estudio de los niveles de serotonina los resultados no fueron los esperados y, por tanto, no fueron concluyentes. Esto nos llevaría a plantear la importancia del cuidado de los microorganismos que habitan en nuestro intestino, situación que se puede comprobar tras los estudios realizados para evaluar la eficacia de probióticos como los realizados por Da Silva et al. (2014) y Nébot-Vivinus (2014), ya que los probióticos LT y *Lactobacillus farciminis* presentaron una eficacia significativa en el alivio de los síntomas.

En conclusión, los probióticos suponen una importante línea de investigación para el tratamiento del SII por lo que se debería seguir estudiando en esa dirección.

6. Conclusiones

Tras haber realizado esta revisión bibliográfica, podemos concluir lo siguiente:

1. Las principales causas que tienen que ver con el desarrollo del SII-D son diversas, originando todas ellas un conjunto de síntomas comunes, siendo el estrés la causa más frecuente, seguido de un trastorno emocional, exposición a sustancias que producen una irritación en el intestino, las alteraciones en la microbiota y la genética. En todos los casos el factor psicológico juega un importante papel.
2. Los modelos de experimentación preclínica constituyen una buena herramienta para conocer mejor la fisiopatología que desencadena esta enfermedad, siendo los más frecuentes: modelo de estrés por evitación a agua, modelo de instilación de ácido acético, modelo de separación materna neonatal y modelo de inducción de estrés crónico y agudo.
3. La microbiota juega un papel muy relevante en el control de los síntomas, siendo los probióticos uno de los tratamientos que han demostrado tener mayor eficacia en la actualidad.
4. El abordaje del SII requiere ser individualizado debido al carácter multicausal de esta enfermedad y a la diversidad de tratamientos asociados a los síntomas, es decir, no se debe abordar de la misma forma un paciente con SII-D cuya etiología haya sido el estrés, que otro paciente donde la etiología sea alguna sustancia que provoque algún tipo de irritación en la mucosa intestinal.

7. Bibliografía

- Barreau F, Ferrier L, Fioramonti J, Bueno L. New Insights in the Etiology and Pathophysiology of Irritable Bowel Syndrome: Contribution of Neonatal Stress Models. *Pediatr Res*. 2007; 62: 240-245.
- Buckley M, O'Halloran K, Rae M, Dinan T, O'Malley D. Modulation of enteric neurons by interleukin-6 and corticotropin-releasing factor contributes to visceral hypersensitivity and altered colonic motility in a rat model of irritable bowel syndrome. *J Physiol*. 2014; 592 (23): 5235-5250.
- Costa Ribas C, Castiñeira Perez C, Louro González A. Guía clínica del Síndrome del intestino irritable. *Fisterra*. 2013 [en línea]. [Consultado en Septiembre 2016]. Disponible en: <http://www.fisterra.com/guias-clinicas/sindrome-intestino-irritable/>
- Da Silva S, Robbe-Masselot C, AitBelgnaoui A, Mancuso A, Mercade-Loubière M, Salvador-Cartier C, et al. Stress disrupts intestinal mucus barrier in rats via mucin O-glycosylation shift: prevention by a probiotic treatment. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2014; (307): G420–G429.
- FEAD (Federación Española del Aparato Digestivo). Síndrome del intestino irritable: profundización. 2017 [en línea]. [Consultado en mayo de 2017]. Disponible en: <https://www.saludigestivo.es/mes-saludigestivo/sindrome-del-intestino-irritable/sindrome-del-intestino-irritable-concepto/>
- GTGPC-SII (Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica sobre el síndrome del intestino irritable). Manejo del paciente con síndrome del intestino irritable. Barcelona: Asociación Española de Gastroenterología, Sociedad Española de Familia y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericano. 2005 [en línea]. [Consultado en Septiembre de 2016]. Disponible en http://www.aegastro.es/sites/default/files/imagenes/guia-clinica/sindrome-intestino-irritable_0.jpg
- Jiménez Contreras S. Concepto y causas del síndrome del intestino irritable. Fundación española del aparato digestivo [en línea]. [Consultado en enero 2017]. Disponible en <http://www.saludigestivo.es/wp-content/uploads/2017/01/A.-Concepto-y-causa-de-SII.pdf>
- Liang C, Luo H, Liu Y, Cao J, Xia H. Plasma Hormones Facilitated the Hypermotility of the Colon in a Chronic Stress Rat Model. *PLoS ONE*. 2012; 7(2): e31774.
- Liu L, Cai X, Yan J, Luo Y, Shao M, Lu Y et al. In Vivo and In Vitro Antinociceptive Effect of *Fagopyrum cymosum* (Trev.) Meisn Extracts: A Possible Action by Recovering Intestinal

Barrier Dysfunction. Hindawi Publishing Corporation Evid Based Complement Alternat Med. 2012; 2012: 983801.

- Mearin F y Montoro MA. Síndrome de intestino irritable. En: Montoro MA, García JC, Dirección y coordinación. Gastroenterología y hepatología: Problemas comunes en la práctica clínica. 2ª ed. Barcelona: Jarpyo; 2012a. p. 523-568.
- Mearin F, Montoro MA. Síndrome del intestino irritable. 2012b [en línea]. [Consultado en junio de 2017]. Disponible en: http://www.aegastro.es/sites/default/files/archivos/ayudas-practicas/36_Sindrome_de_intestino_irritable.pdf
- Mearin F. Síndrome del intestino irritable. En: Ponce J, edición. Tratamiento de las enfermedades gastroenterológicas. 3ª ed. Asociación Española de Gastroenterología; 2011. p. 155-166.
- Mechén L. Estrés y enfermedad inflamatoria intestinal: estudios en modelos animales. Enfermedad inflamatoria intestinal al día. 2013; 12(1):1-9.
- Nébot-Vivinus M, Harkat C, Bziouche H, Cartier C, Plichon-Dainese R, Moussa L et al. Multispecies probiotic protects gut barrier function in experimental models. World J Gastroenterol. 2014; 20 (22): 6832-6843.
- Ning Z, Hong LV, Ji L, Ning Y, Hong X, Jinxia Z et al. Changes in brain G proteins and colonic sympathetic neural signaling in chronic-acute combined stress rat model of irritable bowel syndrome (IBS). Transl Res. 2008; 152 (6): 283-289.
- O' Mahony S, Coelho A-M, Fitzgerald P, Lee K, Winchester W. The effects of gabapentin in two animal models of co-morbid anxiety and visceral hypersensitivity. European journal of Pharmacology. 2011; 667 (2011): 169-174.
- Quigley E, Fried M, Gwee K, Khalif I, Hungin P, Lindberg G. Síndrome del intestino irritable: una perspectiva mundial. Organización Mundial de Gastroenterología. 2015 [en línea]. [Consultado en abril de 2017]. Disponible en <http://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/irritable-bowel-syndrome-spanish-2015.pdf>
- Rojas-Macías V, Rodríguez-Fandiño O, Jimenez-Ponce F, Saldivar-Gonzalez JA, Melendro-Lozano E, López-Alvarenga JC, et al. Validez externa de un modelo experimental para síndrome de intestino irritable (SII) mediante estrés crónico por evitación al agua en ratas wistar. Revista de Gastroenterología de México. 2010; 4(75): 421-426.

- Salaga M, Kowalczyk A, Zielinska M, Blazewicz A, Fichna J. Calea zacatechichi dichloromethane extract exhibits antidiarrheal and antinociceptive effects in mouse models mimicking irritable bowel syndrome. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2015; 388(10): 1069-1077.
- Schmulson M, Vargas JA, López-Colombo A, Remes-Troche JM, López-Alvarenga JC. Prevalencia y caracterización de los subtipos de SII según los criterios de Roma III, en un estudio clínico, multicéntrico. Reporte del grupo mexicano de estudio para el SII. *Revista de Gastroenterología de México* 2010; 4(75):427-438.
- SECA (Sociedad Española de Calidad Asistencial). El proceso asistencial del síndrome del intestino irritable desde la perspectiva de los pacientes. Un estudio cualitativo. [en línea]. 2014. Consultado en mayo de 2017. Disponible en: <http://calidadasistencial.es/wp-seca/wp-content/uploads/2015/02/459-intestino3.pdf>
- Simren M, Palsson O, Whitehead W. Update on Rome IV Criteria for Colorectal Disorders: Implications for Clinical Practice. *Curr Gastroenterol Rep.* 2017; 19(4): 15.
- Sobczak M, Cami-Kobeci G, Salaga M, Husbands S, Fichna J. Novel mixed NOP/MOP agonist BU08070 alleviates pain and inhibits gastrointestinal motility in mouse models mimicking diarrhea-predominant irritable bowel syndrome symptoms. *Eur J Pharmacol.* 2014; (736): 63-69.
- Tan W, Zhou W, Luo H-S, Liang C-B, Xia H. The inhibitory effect of melatonin on colonic motility disorders induced by water avoidance stress in rats. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013; 17(22): 3060-3067.
- Sun X, Lan C. Study on the expression of RunX3 and TGF- β_1 protein in the colonic tissue from rats with irritable bowel syndrome. *Asian Pac J Trop Med.* 2011; 4(2): 88-91.
- Yin Y, Zhong L, Wang J-W, Zhao X-Y, Zhao W-J, Kuang H-X. Tong Xie Yao Fang relieves irritable bowel syndrome in rats via mechanisms involving regulation of 5-hydroxytryptamine and substance P. *World Gastroenterol.* 2015; 21 (15): 4536-4546.
- Zhang R, Zou N, Li J, Lv H, Wei J, Fang X, Quian J-M. Elevated expression of C-fos in central nervous system correlates with visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome (IBS): a new target for IBS treatment. *Int J Colorectal Dis.* 2011; 26: 1035-1044.
- Zhang S, Jiao T, Chen Y, Gao N, Zhang L, Jiang M. Methylglyoxal Induces Systemic Symptoms of Irritable Bowel Syndrome. *PLoS ONE.* 2014; 9 (8): e105307.

- Zielińska M, Jarmuz A, Salaga M, Lipkowski A, Fichna J. Mixed MOP/DOP agonist biphalin elicits anti-transit effect in mouse models mimicking diarrhea- predominant irritable bowel syndrome symptoms. 2016. Pharmacological reports. 68 (2016): 32-36.

8. Anexos

ANEXO I: RELACIÓN DE TABLAS DE RESULTADOS

Tabla 1. Estudios *in vivo* exclusivamente sobre evaluación de modelos de síndrome de intestino irritable

Autor y año	Modelo experimental	Cepa animal	Nº	Duración	Modus operandi	Vía admón	de	Evaluación	Resultado
Ning et al., 2008	Diferenciación entre estrés agudo y crónico	Ratas Wistar macho	24	28 días	Distintos procedimientos para inducir estrés crónico y agudo	-		Anhedonia, motilidad del colon, hipersensibilidad visceral, fisiología epitelial del colon	En todos los casos se manifestaron alteraciones en los grupos de estrés frente a los controles, sólo hubo diferencias entre los dos tipos de estrés en el consumo de sacarosa y en la expresión de proteínas que fue menor en el estrés crónico
Xiaoning y Cheng, 2010	Estrés por restricción e instilación intracolónica de ácido acético	Ratas Wistar adultas	66	7 días	40 ml de ácido acético y 1h atado sin poder moverse	Ac. vía colónica	Acético	Dolor abdominal, histología y expresión de las proteínas RunX3 y TGF-β1	Las ratas presentaron un bajo umbral de dolor pero no hubo diferencias con los controles en los estudios histológicos ni en la expresión de las proteínas.
Zhang et al., 2011	Estrés crónico y estrés de restricción aguda	Ratas wistar macho	-	-	Distintos procedimientos para inducir estrés crónico y agudo	-		Aumento de peso, dolor abdominal, motilidad intestinal y análisis de c-fos, células EC y serotonina (5-HT) por histología	Los grupos SII presentaron alterados todas las funciones y además expresaron alterados en sus tejidos el c-fos y las demás estructuras, no siendo relevante la concentración de c-fos en el colon.

Liang et al., 2012	Modelo estrés por evitación a agua	Ratas wistar macho adultas	-	10 días	Rata colocada en el centro de una plataforma en cuyo alrededor hay agua	-	Motilidad intestinal y conductancia de los canales iónicos	La motilidad intestinal se vio aumentada frente a los grupos controles y la conductancia se vio disminuida
Zhang et al., 2014	Metilglioxal	Ratas Wistar hembras adultas	48	1 día	Enema de Metilglioxal 30, 60, 90, 120 y 150 mM	Vía rectal	Contenido de agua fecal, reflejo de retirada abdominal, dolor de cabeza, comportamiento depresivo, 5-HT en sangre	Los grupos tratados con metilglioxal presentaron estos parámetros alterados

Tabla 2. Estudios preclínicos sobre distintos tratamientos probados en distintos modelos animales de SII-D

Autor y año	Modelo experimental	Cepa animal	Nº	Duración	Tratamiento	Vía de admón	Evaluación	Resultado
O'Mahony et al., 2011	Separación materna neonatal	Ratas wistar kyoto machos y ratas Sprague-Dawley	-	-	Gabapentina 10 mg/Kg y 30 mg/Kg	I.p.	Estrés inducido por un nuevo entorno y sensibilidad visceral	Las ratas WKY demostraron ser más sensibles que las SD, la gabapentina demostró ser útil en los modelos SII-D en el nuevo entorno pero no en los controles y además fue eficaz en todos los modelos de sensibilidad visceral.
Liu et al., 2012	Separación materna neonatal y ácido acético	Ratas Sprague-Dawley	-	17 días	Fagopyrum cymosum y un probiótico VLS#3, 2 semanas	Oral	Dolor abdominal, permeabilidad intestinal, daño colónico, histología, ocludina y claudina	En todos los casos se observó una mejoría significativa de los parámetros en los grupos tratados frente a los no tratados
Tan et al., 2013	Estrés asociado a evitación de agua	Ratas Wistar macho	36	10 días	Melatonina 10 mg/Kg	I.p.	Motilidad intestinal y concentración de melatonina y serotonina en los tejidos	Las deposiciones se redujeron tras el tratamiento con melatonina. Además la concentración de melatonina en los tejidos aumentó tras su administración y la concentración de serotonina apareció aumentada tras el WAS pero se redujo tras el tratamiento con melatonina

Autor y año	Modelo experimental	Cepa animal	Nº	Duración	Tratamiento	Vía de admón	Evaluación	Resultado
Da Silva et al., 2014	Estrés asociado a evitación de agua	Ratas Wistar Macho	120	14 días	Lactobacillus farciminis	Oral	Sensibilidad visceral, permeabilidad intestinal, daño celular, análisis inmunohistoquímico, análisis de o-glicosidación de mucina	Excepto en el daño celular y en el análisis inmunohistoquímico, en todas las evaluaciones presentaron mejoría los grupos tratados con el probiótico
Buckley et al., 2014	Prueba de campo abierto	Ratas Wistar Kyoto y Sprague-Dawley	36	14 días	Anticuerpos anti receptor de IL-6, con o sin antagonista de CRFR	I.p.	Distensión abdominal, ensayo western y nivel de IL-6 en muestras de plasma	El umbral de dolor disminuyó al inducirse el estrés pero aumentó tras el tto., los valores de ocludinas y claudinas se alteraron con el estrés pero mejoraron tras el tratamiento, los niveles de IL-6 en plasma no mostraron diferencias
Nébot-Vivinus et al., 2014	Evitación de agua y sobrenadantes fecales	Ratones macho C57/B16 de 6 a 8 semanas de vida	104	19 días	Lactibiane a una concentración de 109 UFC / día / ratón	Oral	Sensibilidad visceral, permeabilidad visceral, determinación de la expresión de ocludina e inmunohistoquímica TLR-4	En todos los casos los parámetros se vieron alterados tras el estrés pero mejoraron tras el tratamiento

Autor y año	Modelo experimental	Cepa animal	Nº	Duración	Tratamiento	Vía de admón	Evaluación	Resultado
Sobczak et al., 2015	Ácido acético y aceite de mostaza	Ratones albinos macho (BALB/c)	-	-	B08070 y antagonistas opioides NOP y MOP	I.p.	Tránsito GI, vaciado gástrico, centro geométrico, tiempo de expulsión fecal, producción de pellets fecales, tiempo de diarrea por aceite de ricino y dolor visceral	En todos los casos mejoraron los parámetros con respecto a los controles y los antagonistas pusieron de manifiesto su efecto al reducir la actividad del colorante.
Yin et al., 2015	Hipersensibilidad visceral y separación materna neonatal	Ratas Wistar de 8 días de edad	40	14 días	TXYF (2.03 mg/kg) y pinaverio (3.5*10 ⁻³ g/kg)	Oral	Sensibilidad visceral, frecuencia de defecación, tránsito colónico, ensayos para determinar 5-HT y SP	Cuando se compararon los controles, estos parámetros se presentaron alterados en el grupo con SII-D inducido, tras la administración del TXYF las alteraciones tendieron a normalizarse siendo comparable su efecto con el del pinaverio que es un espasmolítico con acción demostrada
Zielin'ska et al., 2015	Nuevo entorno y aceite de ricino	Ratones macho Balb/C	-	-	Bifalina 5mg/Kg	I.p.	Tránsito gastrointestinal, hipermotilidad y diarrea	En todos los casos la bifalina tuvo acción inhibitoria de estos reflejos
Salaga et al., 2015	Aceite de mostaza y ácido acético	Ratones macho recién nacidos C57BL/6N	-	-	Extracto de Calea zacatechichi con DCM 200 mg/Kg	I.p. y oral	Tránsito gastrointestinal, expulsión colónica, tiempo de diarrea, dolor abdominal y actividad locomotora	El extracto demostró su eficacia para los síntomas en todas las evaluaciones excepto en la actividad locomotora que no pareció modificarla

Anexo II: Abreviaturas y acrónimos

5-HT: Serotonina

ATC: Antidepresivo tricíclico

Células EC: Células enterocromafines

C-fos: Factor de transcripción fos

CRFR: Receptor del factor liberador de corticotropinas

DCM: Diclofenaco

ELISA: Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas

Fag: *Fagopyrum cymosum*

FOBT: Prueba de sangre oculta en heces (en inglés)

HC: Hemograma completo

i.g.: intragástrica

i.p.: intraperitoneal

IBKca: Canales intracelulares de calcio BK

IBS: Irritable bowel syndrome

IKV: Canales intracelulares de K dependientes de voltaje

IL: Interleucina

ISRS: Inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina

NOP/MOP/DOP: Receptor opioide nociceptivo/MU/ DELTA

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa

PSB: Tampón fosfato salino

RunX3: Factor de transcripción RunX3

SD: Ratas Sprague-Dawley

SII: Síndrome del intestino irritable

SII-D: Síndrome del intestino irritable tipo diarreico

SII-E: Síndrome del intestino irritable tipo estreñimiento

SII-M: Síndrome del intestino irritable tipo mixto

SII-U: Síndrome del intestino irritable tipo no clasificado

SNC: Sistema nervioso central

SP: Sustancia P

TGF- β : Factor de crecimiento transformante β

TLR-4: Receptor Toll-Like 4

TXYF: Tong Xie Yao Fang

v.o.: vía oral

VES: Velocidad de eritrosedimentación

WAS: Modelo de estrés por evitación a agua

WKY: Ratas Wistar Kyoto