www.neurogastrolatamreviews.com

PERMANYER

Check for updates

NeuroGastroLatam Reviews

EDITORIAL

Reflujo refractario, trasplante fecal en SII, serotonina y fuerza de gravedad, y deficiencia de sacarasa-isomaltasa en niños

Refractory reflux, fecal transplant in IBS, serotonin and gravitational force, and sucrase-isomaltase deficiency in children

Max J. Schmulson[1]* y Miguel Saps[2]

[1]Profesor Titular de Medicina, Laboratorio de Hígado, Páncreas y Motilidad (HIPAM)-Unidad de Investigación en Medicina Experimental, Facultad de Medicina-Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), Ciudad de México-México; [2]Profesor de Pediatría, Jefatura División de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, Universidad de Miami-Miller School of Medicine, Miami, Florida

En este número de *NeurogastroLATAM Reviews* se publican cuatro artículos que abordan temas variados, desde el reflujo gastroesofágico (RGE) refractario a tratamiento, el trasplante de microbiota fecal (TMF) en síndrome de intestino irritable (SII), la relación de serotonina con la fuerza de gravedad, hasta el diagnóstico y manejo de la deficiencia congénita de sacarasa-isomaltasa en niños.

REFLUJO GASTROESOFÁGICO REFRACTARIO

Kurin y Fass revisan las causas de RGE refractario, definida como la persistencia objetiva, a pesar de tratamiento médico, de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), incluyendo esofagitis erosiva, exposición anormal a ácido en el esófago, y/o un número elevado de episodios de reflujo durante monitoreo de pH esofágico bajo tratamiento[1]. Lo anterior debe diferenciarse de síntomas de reflujo-like refractarios, que corresponden a aquellos sin evidencia objetiva de reflujo, y síntomas de ERGE refractarios que corresponde a la persistencia de síntomas en pacientes con evidencia objetiva previa de ERGE[2,3].

Los autores revisan además las nuevas métricas definitivas para diagnóstico de ERGE, desde las endoscópicas (esofagitis de Los Ángeles grados B-D, Barrett y/o estenosis péptica), tiempo de exposición al ácido mayor del 6%, pero también las métricas limítrofes o inconclusas, las evidencias de apoyo y aquellas en contra de ERGE[4]. Abordan además la patogenia de la ERGE refractaria, la cual se puede clasificar en efectividad inadecuada de los inhibidores de la bomba de protones (IBP), la persistencia de reflujo ácido patológico, reflujo residual, sobreposición con otros trastornos de

***Correspondencia:**
Max J. Schmulson
E-mail: maxjulio@prodigy.net.mx

NeuroGastroLatam Rev. 2025;9:1-5
Fecha de recepción: 01-04-2025
Fecha de aceptación: 04-04-2025
DOI: 10.24875/NGL.M25000027

2462-7011/© 2025 Sociedad Latinoamericana de Neurogastroenterología, A.C. Published by Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

la interacción intestino-cerebro (TIIC) o comorbilidades psicológicas, y la sobreposición con otros trastornos orgánicos[1]. Lo anterior incluye más de 28 mecanismos que pueden explicar dicha refractariedad, lo cual hace del RGE refractario una entidad muy compleja y que requiere de un abordaje profundo en la clínica. De hecho, se incluye un algoritmo de diagnóstico que comprende el monitoreo de pH-impedancia del esófago bajo tratamiento con IBP y la manometría esofágica[1,5], sin descartar otros estudios complementarios como el vaciamiento gástrico con medicina nuclear, y la impedancia de la mucosa esofágica, entre otras. En cuanto al manejo de estos pacientes, en adición al tratamiento con IBP en dosis dobles tomadas 30 minutos antes de los alimentos, las opciones son múltiples. Estas incluyen tratamientos médicos como procinéticos, neuromoduladores, baclofeno y los bloqueadores de ácido competitivos de potasio (P-CAB por sus siglas en inglés); terapias alternativas; tratamientos endoscópicos como la ablación por radiofrecuencia del esfínter esofágico inferior (EEI) y la funduplicatura transoral, y tratamientos quirúrgicos, incluyendo funduplicatura en casos seleccionados, según mencionan Kurin y Fass[1].

Con respecto a lo anterior vale la pena mencionar a los P-CAB, la nueva alternativa terapéutica y de la cual hay al menos ya dos agentes disponibles en América Latina, el tegoprazán y el fexuprazán[6]. La superioridad de los P-CAB con respecto a los IBP se debe al efecto reversible en la inhibición tanto de las bombas de protones activas como inactivas, mayor potencia y duración del efecto, y el hecho de que se pueden tomar independientemente de los alimentos, lo que en muchos pacientes limita el uso de IBP que deben ser tomados con el estómago vacío y 30 minutos antes de los alimentos, como se ha mencionado previamente[7]. Finalmente, en cuanto a la funduplicatura en pacientes con RGE refractario, la literatura es escasa. De hecho, en el pasado se consideraba una contraindicación en pacientes sin respuesta a los IBP. Sin embargo, un panel de 14 expertos en esofagología publicaron recomendaciones en 2018 indicando tratamiento quirúrgico en casos de RGE refractario muy seleccionados como en pacientes con esofagitis erosiva o monitoreo de pH anormal a pesar de doble dosis de IBP, hernia hiatal de más de 3 cm, regurgitación como síntoma predominante, pacientes que no desean tratamiento médico a largo plazo o que son alérgicos a los IBP, y aquellos con sobreposición al reflujo hipersensible[8].

TRASPLANTE DE MICROBIOTA FECAL EN SÍNDROME DE INTESTINO IRRITABLE

Considerando que tanto en el SII como en el resto de los TIIC existe una alteración de la microbiota intestinal[9], la modulación de esta es un tratamiento potencial para este trastorno intestinal. Es así como el TMF en conjunto con la rifaximina, se han considerado tratamientos de segunda línea para modular la microbiota intestinal luego de la dieta baja en oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables (FODMAP), prebióticos y posbióticos, y probióticos[10].

Pero los datos en cuanto al TMF en SII son controversiales. El segundo artículo de este número, por Miranda-Guzmán et al., hace una revisión de la literatura con base en una búsqueda en PubMed en la cual se identificaron 125 artículos, de los cuales 29 cumplieron los criterios de inclusión[11]. Sin embargo, luego de esta

exhaustiva revisión los resultados son aún contradictorios. Si bien el TMF parece mejorar varios de los síntomas gastrointestinales, así como síntomas psicológicos y la calidad de vida, el protocolo para realizar el TMF, es decir, la vía por la cual se aplica, no está estandarizado. La respuesta clínica parece correlacionar con un incremento en la diversidad microbiana, en el radio Firmicutes/ Bacteroidetes y en la disminución en el índice de disbiosis, entre otros. La diversidad alfa del receptor se transforma en una diversidad más parecida a la del donador, disminuyen las bacterias productoras de sulfato, y la mejoría clínica correlaciona con el incremento de bacterias productoras de ácidos grasos benéficos para la salud, como el butirato. En resumen, si bien el TMF parece ser seguro en el manejo del SII, en realidad la falta de marcadores predictores de respuesta terapéutica, tanto de los donadores como de los receptores, es la tarea pendiente[11].

Por ejemplo, en 2020, un estudio aleatorizado controlado de TMF congelado en pacientes con SII, administrado por endoscopia alta en dosis de 30 o 60 g, vs. control (heces propias de los pacientes), demostró una mejoría significativa en la variable primaria del estudio (más de 50 puntos en la escala de gravedad de síntomas IBS-SSS) en los grupos activos vs. placebo, a la semana 2, al mes y a los 3 meses postrasplante[12]. Adicionalmente se encontró una mejoría en variables secundarias como reducción en el índice de fatiga y mejoría de la calidad de vida del SII, y cambio en el perfil microbiano mediante 16S ARNr, incluyendo mayor señal de *Eubacterium biforme*, y de especies de *Lactobacillus* y *Alistipes*, con menor señal de especies de *Bacteroides*[12]. Lo anterior sugiere la necesidad de un superdonador para obtener una respuesta eficaz del TMF en SII.

En el último año, posterior al cierre de la revisión publicada en este número[11], se han publicado al menos cuatro estudios controlados aleatorizados de TMF en SII, según PubMed. La mayoría firmados por el grupo de El-Salhy, quienes han hecho el mayor número de investigaciones en este campo[13-16].

Hartikainen et al., utilizando secuenciación 16S ARNr y metagenómica de *shotgun* con base en los datos de un estudio aleatorizado de TMF de un donador sano controlado con placebo, llevado a cabo en 49 pacientes con SII, demostraron una modulación exitosa de la composición de la microbiota con perfiles funcionales, sin resolución de los síntomas del SII. Destaca el hallazgo de que en los pacientes con una baja abundancia relativa de *Prevotella copri* hubo un dominio de esta bacteria posterior al TMF[16]. Sin embargo, El-Salhy et al. no encontraron diferencias en la respuesta al TMF con un producto de 90 g administrado por vía duodenal una o dos veces, entre pacientes con SII moderado a grave. Sin embargo, el TMF único por vía colónica mostró una tasa de respuesta a los 3 meses postrasplante mayor en los pacientes con SII moderado que grave. Los niveles de especies de *Dorea* fueron mayores, mientras que los de *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus thermophilus*, especies de *Alistipes*, *Bacteroides*, *Prevotella*, *Parabacteroides johnsoni* y especies de *Parabacteroides* fueron menores en SII moderado que grave. Estos hallazgos sugieren un efecto de la diferencia en el perfil bacteriano sobre la gravedad y la respuesta al TMF[13]. A dos años de seguimiento, la tasa de respuesta fue muy superior en aquellos con TMF por vía duodenal que por vía colónica y la gravedad de los síntomas también fue menor en los primeros[14]. Finalmente, si bien los estudios previos habían demostrado una superioridad en la respuesta al

TMF en mujeres vs. hombres con SII, el mismo grupo mostró que el incremento en las dosis y sesiones repetidas de trasplante resultó en una respuesta en hombres con SII similar a la de las mujeres con SII. Los valores fecales basales de *Alistipes* fueron mayores en mujeres que en hombres y se incrementaron en ambos luego del TMF, lo que sugiere un papel importante de esta especie en la respuesta al trasplante[15].

Con lo anterior, es claro que aún no conocemos exactamente los factores predictores de respuesta al TMF en SII, y esta forma de modulación de la microbiota intestinal no está lista para ser utilizada en la clínica en pacientes con SII.

SEROTONINA Y FUERZA DE GRAVEDAD

El tercer artículo de este número constituye la formulación de una novedosa hipótesis por parte del Dr. Brennan Spiegel de Cedars Sinai en Los Ángeles, y que presentó durante el Curso Anual de la Asociación Mexicana de Neurogastroenterología y Motilidad en marzo de 2024: la serotonina derivada del intestino como mediador molecular para mantener la fuerza de gravedad del ser humano[17]. Para empezar, Spiegel recuerda que del 90 al 95% de la serotonina es producida en el tracto gastrointestinal por las células enterocromafines (CE). Esta inicia con el triptófano de la dieta y algunas bacterias intestinales consumen el triptófano, reduciendo su disponibilidad para sintetizar serotonina, y el triptófano restante es absorbido por las CE para sintetizar serotonina[18]. En contraste, algunos metabolitos bacterianos como ácidos grasos de cadena corta, puede aumentar la liberación de serotonina por las células CE. En otras palabras, la microbiota intestinal inhibe la producción de serotonina al metabolizar triptófano, o promueve su síntesis al estimular las CE. Esta serotonina no solo regula la motilidad, secreción y sensibilidad visceral intestinal, por lo que se considera un neurotransmisor clave en la fisiología digestiva[19,20], sino que además, como propone Spiegel, puede tener efectos sistémicos debido a que es transportada por la circulación por las plaquetas que lo captan.

Los efectos de la serotonina incluyen el mantenimiento de la homeostasis cardiovascular durante cambios posturales, incluyendo el reflejo baroreceptor que mantiene la presión arterial cuando el cuerpo pasa de la posición sentada a la erguida; regula el tono y el ritmo contráctil del sistema linfático para mantener un drenaje eficiente, y facilita la concepción, al estimular la contractilidad retrógrada del útero para permitir la propulsión en dirección cefálica de los espermatozoides para lograr la concepción a nivel de las trompas de falopio[17]. Todo lo anterior, sin olvidar los efectos de la serotonina sintetizada por el núcleo del rafe que se relaciona con la sensibilización neural, y el mantenimiento del equilibrio, balance y orientación mental[17].

Concluye el Dr. Spiegel que la serotonina derivada del intestino y regulada por la microbiota de este nicho puede redefinir nuestro conocimiento de condiciones como la intolerancia ortostática, disautonomía, el síndrome de taquicardia postural ortostática, el SII y condiciones dolorosas crónicas asociadas frecuentemente a las alteraciones en la señalización serotoninérgica y la disbiosis intestinal.

DEFICIENCIA CONGÉNITA DE SACARASA-ISOMALTASA EN NIÑOS

En los últimos años, la deficiencia congénita de sacarasa-isomaltasa (CSID) ha ganado importancia en la literatura debido a su presentación similar a los síntomas del SII en niños y adultos y a las manifestaciones gastrointestinales de esta deficiencia congénita, pero también por su sobreposición con el SII.

En este número de *NeurogastroLATAM Reviews*, Bush et al. aportan una guía práctica para los clínicos que tienen a su cargo el manejo de niños con síntomas gastrointestinales crónicos. El artículo ofrece una visión general y completa sobre la CSID, un trastorno heredado del metabolismo de los carbohidratos que se puede observar tanto en niños como en adultos. El artículo enfatiza la sobreposición sintomática de CSID con SII tanto en población pediátrica como adulta. También describe el abordaje diagnóstico actual, incluyendo las pruebas basadas en patología, la prueba de aliento de carbono-13 y la prueba de aliento de hidrógeno y metano, ambas utilizando sacarosa como sustrato; pero también resaltan sus limitaciones. Además, se describe el tratamiento primario basado principalmente en el reemplazo enzimático con sacarosidasa, que ha sido aprobado por la Food and Drug Administration (FDA), y dietas de eliminación/restricción de sucrosa y/o almidón[21].

Concluyen los autores que las bases genéticas para la deficiencia de sacarasa-isomaltasa es un estudio en progreso, y hay mucho por estudiar con respecto a las variantes patogénicas y su asociación con los síntomas, para desarrollar pruebas diagnósticas y tratamientos más precisos[21].

BIBLIOGRAFÍA

1. Kurin M, Fass R. NeuroGastroLatam Rev. 2025;8(1):6-30.
2. Gyawali CP, Kahrilas PJ, Savarino E, Zerbib F, Mion F, Smout AJPM, et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. Gut. 2018;67:1351-62.
3. Zerbib F, Bredenoord AJ, Fass R, Kahrilas PJ, Roman S, Savarino E, et al. ESNM/ANMS consensus paper: Diagnosis and management of refractory gastro-esophageal reflux disease. Neurogastroenterol Motil. 2021;33(4):e14075.
4. Horton A, Posner S, Sullivan B, Cornejo J, Davis A, Fields M, et al. Esophageal contractile segment impedance from high-resolution impedance manometry correlates with mean nocturnal baseline impedance and acid exposure time from 24-hour pH-impedance monitoring. Dis Esophagus. 2020;33:doaa063.
5. Fass R, Boeckxstaens GE, El-Serag H, Rosen R, Sifrim D, Vaezi MF. Gastro-oesophageal reflux disease. Nat Rev Dis Primers. 2021;7:55.
6. Schmulson M, Remes-Troche JM, Rodríguez-Ledezma PJ. Tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico con fexuprazán: Resultados de un Consenso Delphi. Rev Gastroenterol Méx. 2024;89(S1):236.
7. Hillman L, Yadlapati R, Thuluvath AJ, Berendsen MA, Pandolfino JE. A review of medical therapy for proton pump inhibitor nonresponsive gastroesophageal reflux disease. Dis Esophagus. 2017;30:1-15.
8. Yadlapati R, Vaezi MF, Vela MF, Spechler SJ, Shaheen NJ, Richter J, et al. Management options for patients with GERD and persistent symptoms on proton pump inhibitors: recommendations from an expert panel. Am J Gastroenterol. 2018;113:980-6.
9. Kraimi N, Ross T, Pujo J, De Palma G. The gut microbiome in disorders of gut-brain interaction. Gut Microbes. 2024;16:2360233.
10. Marasco G, Cremon C, Barbaro MR, Bianco F, Stanghellini V, Barbara G. Microbiota modulation in disorders of gut-brain interaction. Dig Liver Dis. 2024;56:1971-9.
11. Miranda-Guzmán YA, Landetta-Platonoff JA, Schmulson MJ. Fecal microbiota transplantation in patients with irritable bowel syndrome. NeuroGastroLatam Rev. 2025;8(1):31-51.
12. El-Salhy M, Hatlebakk JG, Gilja OH, Bråthen Kristoffersen A, Hausken T. Efficacy of faecal microbiota transplantation for patients with irritable bowel syndrome in a randomised, double-blind, placebo-controlled study. Gut. 2020;69:859-67.
13. El-Salhy M, Hatlebakk JG. Factors underlying the difference in response to fecal microbiota transplantation between IBS patients with severe and moderate symptoms. Dig Dis Sci. 2024;69:1336-44.
14. El-Salhy M, Gilja OH, Hatlebakk JG. Factors underlying the long-term efficacy of faecal microbiota transplantation for patients with irritable bowel syndrome. Microbes Infect. 2024;26:105372.
15. El-Salhy M, Gilja OH, Hatlebakk JG. Increasing the transplant dose and repeating faecal microbiota transplantation results in the responses of male patients with IBS reaching those of females. Scand J Gastroenterol. 2024;59:391-400.
16. Hartikainen AK, Jalanka J, Lahtinen P, Ponsero AJ, Mertsalmi T, Finnegan L, et al. Fecal microbiota transplantation influences microbiota without connection to symptom relief in irritable bowel syndrome patients. NPJ Biofilms Microbiomes. 2024;10:73.
17. Spiegel BMR. Gut-derived serotonin as a molecular mediator of gravity management. NeuroGastroLatam Rev. 2025;8:47-58.
18. Wei L, Singh R, Ghoshal UC. Enterochromaffin cells-gut microbiota crosstalk: underpinning the symptoms, pathogenesis, and pharmacotherapy in disorders of gut-brain interaction. J Neurogastroenterol Motil. 2022;28:357-75.
19. Camilleri M. Serotonin in the gastrointestinal tract. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2009;16:53-9.
20. Grondin JA, Khan WI. Emerging roles of gut serotonin in regulation of immune response, microbiota composition and intestinal inflammation. J Can Assoc Gastroenterol. 2023;7:88-96.
21. Bush A, Di Lorenzo C, Saps M. Expanding horizons in the presentation, diagnosis, andmanagement of congenital sucrase-isomaltase deficiency in children. NeuroGastroLatam Rev. 2025;8(1):64-69.